

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° III 84

Contribution à l'étude
de la
Médication Anticoagulante

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean JEANNIN

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 6 Février 1898, à St-GERMAIN-DU-PLAIN (Saône-et-Loire)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MÉDICATION ANTICOAGULANTE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° ~~117~~ 87

Contribution à l'étude
de la
Médication Anticoagulante

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean JEANNIN

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 6 Février 1898, à St-GERMAIN-DU-PLAIN (Saône-et-Loire)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1927

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ.
Doyen M. J. LEPINE.
 Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, PROFESSEURS

ROQUE

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	PIC
	TIXIER
	BERARD
	X.
Clinique obstétricale et Accouchements	ROLLET
Clinique ophtalmologique	NICOLAS
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEPINE (J.)
Clinique neurologique et psychiatrique	MOURIQUAND
Clinique des maladies des enfants	VILLARD
Clinique des maladies des femmes	LANNOIS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	ROCHET
Clinique des maladies des voies urinaires	NOVE-JOSSERAND
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	CLUZET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	HUGOUNENQ
Chimie biologique et médicale	MOREL
Chimie organique et Toxicologie	BRETIN
Matière médicale et Botanique	GUIART
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	LATARJET
Anatomie	POLICARD
Histologie	DOYON
Physiologie	COLLET
Pathologie Interne	CADE
Pathologie et Thérapeutiques générales	PAVIOT
Anatomie pathologique	PATEL
Chirurgie opératoire	ARLOING (F.)
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	ETIENNE-MARTIN
Médecine légale	COURMONT (P.)
Hygiène	SAVY
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	LEULIER
Pharmacie,	

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM.	VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie		CONDAMIN
— — Chimie minérale		BARRAL
— — Urologie		GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM.	THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance		RHENTER.
Chirurgie expérimentale		TAVERNIER.
Stomatologie		TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	ROUBIER	DUNET	DUFOURT.
TRILLAT	FAVRE	CHALIER (André)	DUMAS.
SARVONAT	BONNET	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE.
FLORENCE (G.)	RHENTER	NOEL	MANCEAU.
ROCHAIX	MAZEL	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
CORDIER (V.)	SANTY	DEVIC.	ROCHET (Ph.).
			WERTHEIMER.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. COLLÈT, président; POLICARD, assesseur

CADE, professeur et CORDIER, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR COLLET

Depuis le début de nos études, il nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance Il nous a toujours guidé et encouragé avec beaucoup de bonté. Il nous fait aujourd'hui l'honneur de présider notre thèse. Qu'il soit assuré de notre respectueuse reconnaissance,

A MON MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR BARD

Nous avons eu l'honneur d'être son
Interne et pendant un semestre, nous
avons pu recueillir son précieux en-
seignement. Il nous a aidé de ses
conseils et donné de nombreuses mar-
ques de sympathie. Qu'il veuille bien
argréer ici l'hommage de notre recon-
naissance et de notre vénération.

A MON MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR POLICARD

Nous le remercions de la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli dans son Laboratoire et de la confiance qu'il nous a témoignée en nous chargeant des fonctions de Moniteur d'Histologie, Dans l'exécution même de ce travail, il a bien voulu nous guider de ses conseils, Qu'il veuille bien accepter ici l'hommage de notre profonde gratitude,

A MON MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR CADE

Après un semestre passé dans son service de l'Hôtel-Dieu, où nous avons pu profiter de son enseignement clinique, il a bien voulu nous donner les marques de la plus grande bienveillance en nous chargeant des fonctions de Préparateur de Pathologie générale. Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre respectueux attachement.

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CORDIER

Pendant un semestre d'Internat, nous avons eu l'honneur de l'avoir pour maître. Sa bienveillance à notre égard ne s'est jamais démentie, Qu'il veuille bien agréer l'expression de notre reconnaissance,

A MON MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR DOYON

Qui a bien voulu s'intéresser à ce travail et nous a donné les conseils les plus autorisés. Qu'il soit assuré de notre respectueuse gratitude.

A MON MAITRE MONSIEUR LE DOCTEUR GALLAVARDIN

Il nous a toujours accueilli avec la plus grande bienveillance. Il a bien voulu diriger ce travail et ne nous a pas ménager ses précieux conseils. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos sentiments entièrement dévoués.

A MON MAITRE MONSIEUR LE DOCTEUR GONNET

Nous avons été très touché par son amabilité et sa bienveillance, alors que nous avions l'honneur d'être son interne. La part qu'il a prise dans la genèse de ce travail ne fait qu'accroître notre dette de reconnaissance envers lui.

A MON AMI LE DOCTEUR A. JOSSERAND

Ce travail est le fruit d'une collaboration presque quotidienne ayant duré plusieurs mois. Qu'il veuille trouver ici l'assurance de mon affection.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE LYON

M. LE PROFESSEUR COLLET ;

M. LE DOCTEUR GALLAVARDIN;

M. LE DOCTEUR PALLASSE;

M. LE DOCTEUR LECLERC (*In memoriam*).

Externat

M. LE DOCTEUR VIGNARD;

M. LE PROFESSEUR TIXIER;

M. LE PROFESSEUR NICOLAS;

M. LE DOCTEUR MOLIN;

M. LE PROFESSEUR WEILL (*In memoriam*);

M. LE PROFESSEUR CADE.

Internat

M. LE DOCTEUR CORDIER;

M. LE DOCTEUR VIGNARD;

M. LE PROFESSEUR BARD;

M. LE DOCTEUR GONNET;

M. LE DOCTEUR GARDERE;

M. LE DOCTEUR BERIEL.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MÉDICATION ANTICOAGULANTE

Introduction

La médecine et la physiologie se prêtent un mutuel appui. Elles sont unies intimement par des liens puissants et nombreux. Certaines observations cliniques ont pour le physiologiste la valeur d'une expérience. Il les utilise et peut avec leur aide résoudre de nombreux et délicats problèmes. Mais ces emprunts ne sont-ils pas rendus au médecin avec usure ? Il n'est pas d'acte de l'art médical qui ne fasse appel à des notions de physiologie. Serait-il possible d'établir un diagnostic précis sans connaître les fonctions des organes ? Un pronostic pourrait-il être envisagé, si les multiples réactions provoquées dans l'économie par un agent morbide étaient ignorées, si la physiologie pathologique n'avait dévoilé aucun de ses mystères ? Un traitement, enfin, pourrait-il être institué rationnellement et ne serait-il pas réduit à un grossier et dangereux empirisme, si les modifications fonctionnelles qu'il entraîne n'avaient été étudiées expérimentalement.

Pour conserver la vie, le médecin est obligé d'avoir une connaissance exacte des lois qui la régissent. « C'est en obéissant à la nature qu'il arrivera à lui commander. » Cette prudente et sage parole de BAGLIVI n'indique-t-elle pas la dépendance de la médecine, mais n'exprime-t-elle pas aussi les plus rayonnants espoirs ?

Les progrès dans l'art de guérir sont nécessairement liés à ceux de la biologie. L'acquisition récente de notions précises sur le mécanisme de la coagulation du sang a doté la thérapeutique de médications nouvelles. Des modalités récentes d'hémostase sont entrées dans le domaine des applications cliniques. Le pronostic si grave de maladies telles que l'hémophilie n'en a-t-il pas été complètement modifié ? L'emploi médical de certains agents anticoagulants a donné également les plus intéressants résultats.

Permettant la manipulation aisée du sang, des opérations telles que la transfusion sont devenues faciles. Bien plus, introduits dans l'organisme ils ont paru s'opposer à la formation des thromboses avec une réelle efficacité.

Il semble bien qu'actuellement on soit en droit d'envisager une nouvelle médication, la médication anticoagulante, se proposant d'entraver la coagulation du sang, soit hors des vaisseaux pour permettre certaines interventions, soit dans le système circulatoire même dans un but antithrombosant.

Les premières tentatives pour établir une telle thérapeutique ne sont pas cependant de date récente. Elles ont vu le jour avec les premières constatations anatomo-

miques de coagulation produites pendant la vie dans le cœur et les vaisseaux, Signalées par HÉLIDÉ DE PA-DOUE, leur existence avait été mise hors de toute par PISSANIUS, MALPIGHI, MORGAGNI ET VAN SWIETEN à qui l'on doit la découverte des processus emboliques. Ces observations entraînèrent une série d'essais. Mais, fondés sur des pathogénies incertaines et sur l'interprétation hasardeuse de faits cependant exacts, ils ont manqué leur but.

Des causes les plus diverses n'étaient-elles pas admises et rejetées tour à tour pour expliquer la formation d'une thrombose? SYLVIVS DE LE BŒ ne soutenait-il pas que seule l'âcreté des humeurs pouvait entraîner leur précipitation ? BOERHAAVE n'incriminait-il pas un état « glutineux » du sang facilitant sa concrétion ? Au début du siècle dernier n'admettait-on pas encore une richesse trop grande du sang en éléments fixes ?

Les dénominations des agents antithrombosants employés alors reflètent les théories du jour. Successivement qualifiés d'incisifs (on supposait une dissociation des caillots avant leur dissolution), de fondants, de diluants ou de fluidifiants suivant l'appellation de FONSSAGRIVE, d'antiplastique d'après GUBLER, il s'agit cependant des mêmes médicaments sous différentes étiquettes : le mercure, les produits ammoniacaux et iodés, et les alcalins. Les bases pharmacodynamiques de leur emploi étaient singulièrement fragiles. Fallait-il penser que le mercure put s'opposer aux coagulations parce qu'il provoquait la salivation, considérée à cette époque comme signe certain de « fluidification sanguine » ? Pouvait-on légitimement déduire de la

constatation de l'incoagulabilité du sang des sujets morts d'intoxication par l'ammoniaque, les alcalins, l'iode, que ces corps absorbés à dose thérapeutique fussent capables de s'opposer dans l'organisme à la formation des caillots ? Leur usage dans les affections thrombosantes, universellement admis pendant plusieurs siècles, jouit actuellement d'un discrédit mérité. L'emploi dans le traitement des phlébites des onctions mercurielles et des boissons alcalines ne fait que cacher une prudente expectation sous les ruines d'une médication inefficace.

Des travaux ayant pour but l'étude de la coagulation et des causes susceptibles de s'y opposer nous ont enrichi d'agents médicamenteux plus appropriés au but à atteindre.

Grâce à la découverte des propriétés anticoagulantes du citrate de soude par PEKELHARING, grâce aux travaux d'AGOTE, de LEWISOHN et surtout de JEANBRAU, la transfusion sanguine est devenue une opération simple d'une innocuité absolue, n'ayant de commun que le nom avec les essais malheureux de DENIS et ses imitateurs.

La découverte par HAYCRAFT du pouvoir anticoagulant de l'hirudine avait suggéré à SAHLI il y a trente-cinq ans la pensée d'utiliser cette substance en injections contre les thromboses. La difficulté de se procurer un tel produit, les dangers que peuvent faire courir l'introduction dans l'organisme d'une telle substance difficile à purifier et à stériliser ont longtemps fait délaisser son usage. Les importants travaux de P.-E. WEIL ET BOYÉ à Paris, ceux d'E. WEILL, MOURI-

QUAND et CHALIER à Lyon ont mis en évidence l'hémo-philie consécutive aux applications de sangsues, cette pratique agissant comme une injection d'hirudine. TERMIER se basant sur ces constatations a conseillé l'hirudination dans le traitement des phlébites. Elle a donné les résultats les plus encourageants. De nombreuses observations publiées à Bâle par JULLIARD, à Lyon par notre maître le Docteur GONNET, à Strasbourg par HAMM ET SCHWARTZ sont encore venues les confirmer.

D'ores et déjà, il semble acquis que l'application de sangsues est une méthode thérapeutique d'un précieux secours pour lutter contre les thromboses.

Par un singulier retour, assez fréquent à vrai dire en médecine, une pratique employée depuis THÉMISON DE LAODICÉE pendant près de vingt siècles, mais tombée dans le discrédit depuis de nombreuses années, voit à l'heure actuelle un regain de faveur. L'influence heureuse d'une telle médication dans les thromboses n'était cependant pas inconnue de nos pères : PUZOS, LEVRET, VITET (de Lyon) GRAVES avaient tour à tour loué ses effets dans le traitement des phlegmatias. Vivement combattues au nom de l'asepsie, les sangsues ont été dédaigneusement abandonnées à la pratique des bonnes femmes. Il a fallu pour légitimer à nouveau leur emploi une connaissance plus approfondie de l'action physiologique de cette médication.

Les arsénobenzènes ont été récemment reconnus comme de puissants anticoagulants et leur emploi pour

diminuer la coagulabilité sanguine ne paraît pas à dédaigner.

Il existe donc actuellement une médication anticoagulante possédant des agents thérapeutiques efficaces. Nous étudierons leur mécanisme d'action, les résultats qu'ils ont déjà donné en clinique, leurs indications et contre-indications et les moyens de les mettre en œuvre.

PREMIÈRE PARTIE

Les données biologiques

La coagulation du sang

Le mécanisme d'action des anticoagulants est si intimement lié à la genèse même du phénomène auquel ils s'opposent qu'il est impossible de les dissocier. Après une étude rapide de la coagulation du sang hors de l'organisme, des causes susceptibles de l'influencer, des théories qui tendent à l'expliquer, nous verrons par quel mécanisme l'organisme règle la coagulabilité, comment peuvent se produire dans certains cas des thromboses, comment l'entrée en jeu de substances anticoagulantes peut modifier leur évolution ou s'opposer même à leur formation.

Le phénomène de la coagulation du sang

Peu après sa sortie des vaisseaux, le sang recueilli sans précaution spéciale se coagule. Il se prend en gelée, puis la masse se rétracte, diminue de volume, laisse exsuder un liquide ambré : le sérum. Au bout d'un certain temps restent en présence le sérum et le caillot. En certains cas la coagulation se fait lente-

ment. Les éléments figurés du sang se sédimentent en deux couches : une inférieure constituée par les globules rouges, une supérieure par les globules blancs, le tout étant surmonté par une sérosité d'aspect un peu trouble : le plasma. Lorsque la coagulation est effectuée, le caillot obtenu possède une zone supérieure blanchâtre : c'est le phénomène de la coagulation plasmatique.

Laissé en présence du sérum le volume du caillot diminue pendant quelques heures, puis reste constant. Parfois le caillot s'émiette et se redissout dans le sérum. Cette dissolution du caillot ne se voit guère qu'avec le sang de malades atteints d'affections hépatiques.

Examiné au microscope, le caillot paraît formé par la trame réticulée d'une masse albuminoïde : la fibrine, contenant dans ses mailles les éléments figurés du sang : globules blancs et globules rouges. Les travées de fibrine paraissent émanées de plusieurs centres ou nœuds au niveau desquels se trouvent fréquemment des globulins.

MAYER a pu suivre à l'ultra-microscope les phases de la coagulation. Il a vu apparaître dans le sang de très fines granulations animées de mouvements browniens. Ces granulations devenaient de plus en plus grosses, s'accolaient formant des chaînettes. Ces dernières s'intriquaient, augmentaient de volume et au bout d'un certain temps constituaient le réseau de fibrine.

Du point de vue chimique, la fibrine est une matière

albuminoïde contenant un peu de calcium. Elle se dissout dans les solutions salines étendues, mais elle est précipitée par le chlorure de sodium à saturation, par le sulfate de magnésie. Dans les solutions concentrées de potasse et de soude, elle se gonfle, devient gélatineuse et se dissout.

Le sérum contient de nombreuses matières minérales : des chlorures, des phosphates, des carbonates, des sels de sodium, calcium, potassium, magnésium, etc... On y trouve également des matières organiques : du glucose, de l'urée, des corps gras, de la cholestérine, des pigments, des ferments, des substances albuminoïdes. Parmi ces dernières on a pu isoler la sérum-albumine non précipitable par le sulfate de magnésie, coagulable à 73°, et la sérum-globuline soluble seulement dans les solutions étendues de sels neutres, précipitable par le sulfate de magnésie et se coagulant entre 68° et 75°.

Certains phénomènes physiques accompagnant la coagulation du sang ont été étudiés par KUGELMASS. Cet auteur a pu constater que la transparence du milieu coagulable diminue d'abord lentement puis rapidement. La viscosité du sang qui se coagule s'accroît tout d'abord lentement, puis très vite à partir du moment où apparaît le caillot, elle diminue ensuite pendant la phase de rétraction du coagulum. Pendant la coagulation, la conductibilité électrique du sang diminue d'abord rapidement, puis de moins en moins vite en tendant à se rapprocher d'une asymptote dont la limite est l'équilibre final. KUGELMASS a également constaté que la concentration en ion H du milieu coa-

gulable diminue dans une première phase assez rapidement, puis dans une seconde phase lentement. L'apparition du caillot ne se produirait que lorsque la concentration est comprise entre $\text{pH} = 5$ et $\text{pH} = 8$, c'est-à-dire les points isoélectriques de la sérum-globuline (4,55) et de la sérum-albumine (4,7) d'une part et celui de fibinogène (8) d'autre part.

De toutes ces constatations KUGELMASS déduit que la coagulation est un processus se passant en deux périodes : une période latente ou de précoagulation et une période proprement dite de coagulation.

Facteurs susceptibles d'influencer la coagulation

De très nombreux facteurs sont susceptibles d'influencer la coagulation soit en la favorisant : ce sont les agents thromboplastiques ; soit en la retardant : ce sont les agents anticoagulants.

a) LES AGENTS PHYSIQUES peuvent modifier les conditions de la coagulabilité du sang.

La température a une action manifeste : le froid retarde le phénomène sans l'abolir. Du sang dont la température a été abaissée à -180° est encore susceptible de se coaguler (DOYON ET CHANOS). Une température élevée par contre accélère notablement la coagulation.

Les contacts semblent jouer un grand rôle. A l'intérieur des vaisseaux le sang ne se coagule pas. Hewson l'a montré depuis longtemps : dans une portion de carotide isolée il a vu le sang rester indéfiniment fluide.

de. GLÉNARD en isolant une jugulaire de cheval entre deux ligatures a constaté le même phénomène. La multiplicité des contacts accélère la coagulation : l'adjonction de substances pulvérulentes inertes du sang augmentent considérablement la surface de contact, favorise la formation de coagulum. An contraire, celle-ci est entravée si le sang est recueilli dans un vase paraffiné dont il ne mouille pas les parois, les contacts étant réduits au minimum.

b) LES AGENTS CHIMIQUES peuvent également agir suivant leur nature et leur mode d'emploi dans un sens ou dans un autre.

Le chloroforme est in-vitro un puissant coagulant. Les solutions concentrées de sels neutres: chlorure de sodium, sulfate de sodium, sulfate de magnésium sont anti-coagulantes. Il en est de même des solutions concentrées de saccharose. ARTHUS et PAGÈS ont mis en évidence l'action coagulante des sels de calcium. L'adjonction de fluorure ou d'oxalate de soude précipite le calcium du sang et empêche sa coagulation. Elle peut être provoquée si on ajoute du chlorure de calcium ou tout autre sel soluble de ce corps.

L'action anti-coagulante du citrate de soude découverte par PECKELHARING est à rapprocher de l'action des sels décalcifiants. In vitro il se montre un puissant anticoagulant et paraît rendre inactif le calcium contenu normalement dans le sang. Ce liquide, en effet, est susceptible de se coaguler à nouveau si on ajoute une quantité suffisante de chlorure de calcium. In vivo son action est bien différente : il augmente la coagulabilité.

Les arsénobenzènes pour TZANK ET FLANDIN, les sels de zinc d'après LUMIÈRE et COUTURIER sont anticoagulants *in vitro* et *in vivo*.

Les aconitates, les sulfosalicylates, et mucates sont d'après A. LUMIÈRE, anticoagulants *in vitro*, mais *in vivo* ont une action inverse.

La choline pour ZUNZ et LA BARRE est anticoagulante.

Certains produits organiques de nature chimique encore mal définie peuvent accélérer ou entraver la coagulation.

La gélatine est coagulante *in vitro* et *in vivo* peut être à cause de sa richesse en calcium.

Il en est de même du mucus.

L'addition de sérum frais à du sang hâte sa coagulation. Certains venins sont coagulants, d'autres provoquent l'incoagulabilité. Les extraits de sangsues et l'hirudine qui en est le principe actif se montrent *in vivo* et *in vitro* de puissants anticoagulants. La novirudine, produit dérivé des corps mélaniques, serait également un anticoagulant. Certaines nucléoprotéides, les acides nucléiques sont de très énergiques anticoagulants. Il en est de même de l'héparine de HOWELL, substance azotée et phosphorée extraite du foie, la nucléoside découverte par le Professeur DOYON et VIAL.

Enfin certaines substances introduites dans l'organisme peuvent provoquer indirectement, par les réactions qu'elles suscitent, des modifications de la coagulabilité sanguine, qui peuvent même être l'inverse de celles qu'elles produisent *in vitro*.

Le chloroforme, coagulant *in vitro*, ingéré ou inhalé

rend le sang incoagulable. Le citrate de soude anticoagulant in vitro semble augmenter la coagulabilité in vivo. L'ingestion d'acide arsénieux, de phosphore entraînent l'incoagulabilité sanguine et des lésions hépatiques importantes.

La peptone injectée dans les veines provoquent chez certains animaux une incoagulabilité du sang. DELEZENNE a montré le rôle primordial que joue le foie dans cette action de peptone.

L'atropine, la morphine injectées dans la veine mésentérique sont également des agents anticoagulants, mais introduits ailleurs que dans le système veineux porte, elles sont inactives.

Le rôle du foie dans les réactions anticoagulantes de l'organisme paraît au premier plan, le Professeur DOYON et ses élèves ont précisé et caractérisé la nature de la sécrétion anticoagulante du foie sollicitée par ces procédés.

c) L'ACTION DES TISSUS est facile à mettre en évidence. Chez les oiseaux le sang se coagule rapidement au niveau d'une plaie, mais prélevé en évitant tout contact avec celle-ci, il se conserve indéfiniment sans tendance à la coagulation. L'adjonction d'une goutte de suc tissulaire la provoque immédiatement. Chez les mammifères, le phénomène est moins net. L'addition d'extrait de tissus au sang augmente sa coagulabilité. Les plus actifs semblent être ceux de poumon, de cerveau, de thymus (DOYON), et pour MASON de membrane interne des vaisseaux.

A côté de ces substances coagulantes les tissus contiennent des corps anticoagulants que le Professeur

DOYON a pu démasquer par l'antolyse, le chauffage à 120° ou la dialyse chloroformique.

d) INFLUENCE DES AGENTS FIGURÉS DU SANG est connue depuis longtemps. Celle des globules blancs a été la première mise en évidence. BUCHANAN avait constaté, en effet, que certains liquides, cependant transsudés du sang, comme les liquides de péricardite, d'hydrocèle, ne coagulaient pas spontanément. Additionnés de la partie supérieure d'un caillot (zone riche en globules blancs) la coagulation se produisait immédiatement. Le plasma sanguin obtenu par réfrigération du sang est très peu coagulable ; mais il se forme rapidement un coagulum, comme l'a vu SCHMIDT, si on lui ajoute quelques gouttes d'une bouillie de leucocytes.

Les plaquettes semblent jouer un rôle assez important. Leur addition à des liquides non spontanément coagulable (liquide d'hydrocèle) provoque leur coagulation comme les globules blancs. Les hémato blastes paraissent avoir surtout une influence sur la rétraction du caillot. LE SOURD et PAQUIEZ en ont fourni la démonstration. Des plasmas dépourvus de plaquettes donnent des caillots irrétractibles. L'adjonction de globulins provoque la rétraction du caillot et cette rétraction est proportionnelle à la quantité ajoutée.

Les théories susceptibles d'expliquer le mécanisme de la coagulation

L'aboutissant de la coagulation est la formation du caillot de fibrine. Personne ne nie à l'heure actuelle l'existence dans le sang, des facteurs susceptibles de

provoquer ce phénomène. De nombreuses théories ont été échaffaudées pour en expliquer les causes et la nature.

DENIS (de Commercy) isola du plasma une substance albuminoïde : la plasmine susceptible de se coaguler spontanément. La coagulation, selon cet expérimentateur, serait une décomposition de cette plasmine en fibrine concrète formant le caillot et en fibrine dissoute restant dans le sérum.

SCHMIDT s'éleva contre cette conception. La plasmine telle que l'isolait DENIS est un corps de nature complexe. On peut en précipiter à 56° une substance sans laquelle la coagulation ne se produit plus : le fibrinogène. La coagulation, loin d'être une décomposition, serait, selon SCHMIDT, une combinaison du fibrinogène et d'une autre substance albuminoïde existant dans le plasma (paraglobuline). Cette combinaison serait due à un ferment (thrombine ou fibrin-ferment) provenant des leucocytes morts.

HAMMARSTEN ayant pu faire coaguler des solutions de fibrinogène pure sans adjonction d'autres albumines montra la part d'erreur des conceptions de SCHMIDT. Il admit avec DENIS que la coagulation était une décomposition.

Les travaux d'ARTHUS et PAGÈS sur l'influence des sels de calcium dans la coagulation modifièrent ces théories. La fibrine, selon ARTHUS, est un composé organo-calcique provenant du fibrinogène sur lequel s'est fixé du calcium sous l'influence d'une diastase.

Pour PECKELHARING, comme pour ARTHUS, la coagulation aboutit à une combinaison du calcium et du fibri-

nogène. Mais le ferment susceptible de la provoquer serait une nucléine provenant des globules blancs. Son activité resterait virtuelle avant sa combinaison avec le calcium du sang, qu'elle céderait ensuite au fibrinogène pour former la fibrine.

HAMMARSTEN a critiqué ces hypothèses. Il a montré en effet que la fibrine ne contenait pas plus de sels de chaux que le fibrinogène, enfin que la coagulation pouvait s'obtenir dans des liquides totalement dépourvus de calcium.

Pour MORAWITZ il existe dans le sang un proferment inactif, le thrombogène, dont la transformation en ferment actif : le thrombogène ne serait pas du calcium, mais à des substances issues des globules blancs et des plaquettes : les thrombokinasés.

A l'heure actuelle deux sortes d'hypothèses sont soutenues pour expliquer le mécanisme de la coagulation. Les unes font appel à des phénomènes d'ordre chimique, les autres à des actions purement physiques.

BORDET et DELANGE envisagent la coagulation à la façon d'une réaction chimique. Deux éléments entrent en jeu : le fibrinogène et une substance : la thrombie formée par l'union de deux autres. L'une préexiste dans le plasma formée par le foie comme le fibrinogène, elle peut être entraînée de ses solutions par des précipités de phosphate tricalcique et de sulfate de baryum, elle peut être isolée chimiquement. C'est le sérozyme. Lui-même précédé par un stade de pro-sérozyme.

L'autre provient des globules blancs, des plaquet-

tes, des tissus. C'est un corps de nature lipoïdique, peut-être une céphaline. C'est le cytozyme. Le sérozyme et le cytozyme s'uniraient en présence du calcium pour former la thrombine. Cette dernière agirait secondairement sur le fibrinogène pour le transformer en fibrine. Le cytozyme n'apparaissant que dans le sang extravasé par l'action de contact sur les globules blancs, les plaquettes, la coagulation ne peut pas normalement s'effectuer dans les vaisseaux.

MILLS et MATHEWS admettent ce processus. Mais pour eux au contact d'une plaie la coagulation pourrait, en plus, se produire par une modalité différente. Le suc tissulaire contiendrait une matière albuminoïde riche en céphaline : le fibrinogène tissulaire capable à lui seul en présence du calcium de précipiter le fibrinogène du plasma pour former la fibrine sans l'intervention du serozyme.

Pour NOLF, au contraire, dont la théorie est à rapprocher des anciennes hypothèses de DUCLAUX et de WOOLDRIDGE, la coagulation est un phénomène d'ordre physique. La cause essentielle est la rupture d'un équilibre colloïdal. Les substances albuminoïdes du plasma ne sont pas des entités chimiques définies, mais des groupements moléculaires instables : des complexes, qui ne sont pas en solution, mais en pseudo-solution colloïdale.

L'agglutination des diverses particules en suspension peut se produire diversement. La formation de la fibrine peut être considérée comme un phénomène de ce genre. Pour NOLF, il existerait dans le plasma trois colloïdes : le fibrinogène, le thrombogène et le

thrombozyme, maintenus en équilibre colloïdal sous l'influence des antithrombines. Si des agents thromboplastiques interviennent : contact, lipoïdes, etc., l'équilibre est rompu, les colloïdes agglutinent leurs particules de façon variable. L'union des trois colloïdes donnerait la fibrine. L'union du thrombogène et du thrombozyme en excès donne la thrombine et il pourra rester dans le sérum du thrombogène ou du thrombozyme libre. La thrombine dans cette hypothèse est la conséquence et non la cause de la coagulation.

Enfin, pour A. LUMIÈRE, la coagulation serait provoquée par la floculation des substances albuminoïdes du plasma en pseudo-solution colloïdale.

Les variations de la coagulabilité dans l'organisme

La coagulabilité est susceptible de varier en intensité dans l'organisme.

Pendant la digestion, le temps de coagulation diminue.

Les hémorragies augmentent également la coagulabilité sanguine.

Les intoxications par le phosphore, l'arsenic, le chloroforme provoquent une diminution de la coagulabilité.

Dans certains états pathologiques (hémophilies), on peut trouver des retards énormes de la coagulation.

Dans les états hémogéniques, par contre, le mode même de la coagulation est troublé, le caillot étant irrétractile dans ces affections.

Comment l'organisme peut-il obtenir ces modifications de la coagulabilité ?

L'organisme peut faire varier la coagulabilité du sang soit en modifiant la quantité de fibrinogène qu'il contient, soit en produisant des substances intervenant pour faciliter ou inhiber la coagulation.

1. *Production de fibrogène*

Le fibrinogène engendré au niveau du foie et peut-être par d'autres organes est détruit peu à peu.

Le Professeur DOYON a montré toute l'importance du foie dans la production du fibrinogène.

Les intoxications phosphorée, arseniée, chloroformique lèsent la cellule hépatique et diminuent le fibrinogène du sang. L'oblitération des artères du foie diminue également la teneur sanguine en fibrinogène. Les injections de sérum hépatotoxique (DOYON et PETIT-JEAN) provoquent des lésions d'hépatite parenchymateuse aigue et donnent un sang presque incoagulable, du fait de la minime quantité de fibrinogène que l'on y décèle. L'ablation du foie entraîne l'incoagulabilité sanguine et la disparition du fibrinogène.

Dans les expériences de défibrination totale du sang *in vivo* le fibrinogène se régénère malgré l'ablation de

l'intestin, mais ce phénomène ne se produit plus si le foie est extirpé (DOYON).

Pour DASTRE, le poumon serait comme le foie un organe formateur de fibrinogène, mais en même temps il serait un organe destructeur de cette substance. Cette dernière fonction paraît l'empêcher. PAWLOFF a vu du sang maintenu dans la petite circulation perdre rapidement sa coagulabilité. ROGER et BINET, après une injection de peptone, ont trouvé le sang moins coagulable après la traversée pulmonaire qu'avant.

2. Production de substances coagulantes

Le sérozyme semble avoir pour BORDET, son origine dans le foie. Les organes hémopoïétiques interviennent pour former les éléments figurés du sang dont le cytozyme sera un facteur de la coagulation. Tous les tissus au reste peuvent être susceptibles de produire des substances coagulantes : soit sous forme de lipoïde phosphoré, soit sous forme de fibrinogène tissulaire. Des injections d'extraits tissulaires provoquent des thromboses.

3. Production de substances anticoagulantes

La fluidité du sang dans le système circulatoire est maintenue par la sécrétion de substances anticoagulantes. Il existe une véritable sécrétion anticoagulante interne, que notre maître, le Professeur DOYON, a tout particulièrement mis en évidence et dont il a précisé la nature, l'origine et les conditions d'apparition.

Le foie a un rôle primordial dans la production de

cette sécrétion anticoagulante. Le sang des veines sus-hépatiques se coagule, en effet, plus lentement que le sang de tout autre vaisseau. Mais c'est l'étude des effets de l'injection de peptone qui ont permis d'en fournir une preuve indéniable. GLEY et PACHON notèrent qu'après ligature des lymphatiques du foie, la peptone ne produisait plus l'incoagulabilité sanguine. DELEZENNE pratiquant des circulations artificielles de sang additionné de peptone dans différents organes, ne vit produire de substance anticoagulante que par le foie. Le sang sus-hépatique recueilli dans cette expérience s'opposait à la coagulation d'un sang normal.

L'action de la morphine, de l'atropine sur la coagulation démontre également l'importance du foie dans la sécrétion des substances anticoagulantes, de l'antithrombine. Ces substances ne peuvent produire un effet qu'introduites dans le système veineux porte. Leur introduction par une autre voie restant inefficace.

Le foie ne semble pas être le seul organe susceptible de fournir une sécrétion anticoagulante. La peptone, en effet, comme l'a montré le Professeur DOYON, peut encore provoquer de gros retards de coagulation, lorsqu'elle est injectée dans les veines d'un animal dont la circulation est réduite à la moitié antérieure du corps. Mais cette expérience ne peut être considérée comme décisive. La démonstration de la sécrétion anticoagulante de tous les tissus a été faite par l'identification des substances anticoagulantes produites par le foie et la découverte des mêmes corps au niveau de tous les **organes**.

MM. DOYON, MOREL et POLICARD ont pu isoler l'anti-

thrombine du plasma de peptone. C'est un corps précipitable de ses solutions par les alcools, les acides. Il renferme du carbone, de l'azote et près de 3 % de phosphore et possède tous les caractères d'une nucléoprotéide. On peut l'isoler également des plasmas d'atropine, de morphine (DOYON), du sang d'animaux anaphylactisés (BRODIN et Ch. RICHEL fils).

Cette même substance existe dans le foie, dont elle peut être extraite par autolyse, par dialyse chloroformique (DOYON), par chauffage à 120° (DOYON et POLICARD). Elle a les mêmes caractères et une composition analogue à l'antithrombine du plasma de peptone.

La puissance anticoagulante a paru attachée au radical phosphoré de la nucléoprotéide (DOYON et SARVONAT). Des corps moins complexes riches en phosphore, les acides nucléiques d'origine animale, empêchent *in vivo* et *in vitro* le sang de se coaguler. Tous les organes se sont montrés capables de fournir des acides nucléiques actifs. Ils sont donc tous susceptibles dans certaines conditions de fournir une antithrombine.

Mais la nature chimique des substances anticoagulantes paraît encore plus simple que n'est celle des acides nucléiques. Le Professeur DOYON et VIAL en procédant à des autolyses chloroformiques prolongées d'organes tels que l'intestin, les ganglions mésentériques ont pu obtenir une substance non phosphorée très active, qui est à rapprocher par sa constitution des nucléosides. Elle est formée par un groupement d'hydrates de carbone allié à des bases puriques. Elle paraît provenir de l'autolyse des acides nucléiques dont elle ne diffère que par l'élimination du radical phosphoré. Cette subs-

tance est sans doute analogue au corps azoté, dépourvu de phosphore, et doué de propriété anticoagulante, que HOWELL a pu récemment isoler du foie.

Cette nucléoside, telle que M. le Professeur DOYON a pu la préparer, est un puissant anticoagulant *in vitro* et *in vivo*. Cinq milligrammes suffisent pour rendre indéfiniment fluide 150 grammes de sang. L'injection de deux milligrammes à une grenouille provoque l'incoagulabilité du sang pendant quatre jours. L'addition de sérum seul au sang rendu ainsi coagulable reste sans effet. Il n'en est pas de même de celle du chlorure de calcium, qui provoque la coagulation avec un retard appréciable. L'adjonction simultanée de sérum et de chlorure de calcium rend possible la coagulation avec une rapidité plus grande.

Il existe donc une sécrétion interne anticoagulante dont on connaît l'origine et la nature. Sa composition chimique fait supposer que les noyaux cellulaires des organes qui la produise interviennent activement dans sa formation.

Sous quelles influences l'organisme modifie-t-il la coagulabilité du sang et par quel mécanisme ?

Il est encore difficile à l'heure actuelle de se prononcer. La production de substances coagulantes est évidemment augmentée quand l'organisme a besoin d'un sang plus coagulable. Il n'est pas douteux également que la sécrétion anticoagulante ne devienne plus abondante lorsqu'une thrombose devient imminente.

Le déclenchement de ce mécanisme régulateur est encore totalement inconnu.

Il est possible qu'il soit purement humoral et que les propriétés même du sang influent sur les organes capables d'en modifier la coagulabilité. Il est possible également que le système nerveux joue un rôle dans ce processus.

Une expérience de DE WAELE et VAN DE VELDE semblerait en faveur de cette hypothèse. Ces auteurs ont observés, en effet, chez le lapin, après excitation du nerf de Cyon, un retard appréciable de la coagulation.

Quelque soit le mécanisme régulateur et les facteurs susceptibles de le mettre en jeu, son action paraît s'effectuer rapidement.

L'étude physiologique du phénomène de la coagulation nous donne la certitude que le sang vivant ne se coagule pas dans les vaisseaux, bien qu'il soit en possession de tous les éléments nécessaires pour le faire. La coagulabilité est un équilibre instable entre deux groupes opposées d'influences. Les influences antithromboplastiques deviennent-elles prédominantes : le sang devient incoagulable, c'est l'hémophilie. Les facteurs thromboplastiques rompent-ils cet équilibre en leur faveur : des thromboses apparaissent. L'emploi des substances antiroagulantes pourra le rétablir. Elles viendront, en quelque sorte, aider les antithrombines produites par l'organisme.

Les Agents anticoagulants et l'Hémophilie expérimentale

Les substances anticoagulantes peuvent avoir une influence directe sur la coagulation en entravant l'action d'un ou de plusieurs facteurs nécessaires à la production de ce phénomène. Leur action est indirecte quand elles agissent sur la coagulabilité en provoquant des réactions de l'organisme dans lequel elles ont été introduites.

Ayant pénétré dans l'économie, les anticoagulants en diminuant ou même en supprimant la coagulation sanguine produisent une hémophilie. Nous étudierons cet état après avoir exposé son mécanisme de production, assez complexe d'ailleurs.

Action des anticoagulants sur le sang

Les substances directement anticoagulantes sont nombreuses : citrate, oxalate, fluorure, pyrophosphate métaphosphate de soude, sels de zinc, sels de métaux rares (FROUIN), arsénobenzènes, hirudine, les dérivés

mélaniques, certains venins. Leur mécanisme d'action varie avec chacun d'eux.

Le fibrinogène peut être précipité de plasma. Telle est la cause de l'incoagulabilité du sang provoquée par les sels de zinc pour L. MELON. Le novarsénobenzol, selon NOLF et VAN DYKE, se combinerait au fibrinogène et le rendrait insoluble, son action serait ainsi analogue à celle des sels de zinc. Certains anticoagulants peuvent modifier le fibrinogène et le rendre incapable de se coaguler. Pour BODONG, ce serait un des facteurs de l'incoagulabilité provoquée par l'hirudine.

L'action des anticoagulants peut porter sur la thrombine. Certains empêchent sa formation en détruisant un des éléments générateurs. C'est ainsi qu'agirait pour DELEZENNE, le venin des colubridés qui détruit les corps lipoides du sang et, par conséquent le cytozyme, grâce à son ferment lysocithique. Certains anticoagulants en altérant les plaquettes détruisent également le cytozyme.

L'action des sels de zinc, pour A. LUMIÈRE, serait due à cette propriété. La réaction du cytozyme sur le sérozyme peut être entravée. La thrombine formée peut enfin être neutralisée. Ces deux processus semblent être, d'après GRATIA, les causes principales de l'incoagulabilité du sang provoquée par l'hirudine et l'antithrombine du plasma de peptone.

Certaines substances suppriment l'intervention de calcium dans la coagulation et la rendent ainsi impossible. Du sang additionné de fluorure, d'oxalate de soude se conservent indéfiniment fluide, le calcium étant précipité à l'état de sel insoluble. Mais restitué au mi-

lieu sous forme de chlorure de calcium, la coagulation se produit.

L'action des pyro et métaphosphate de soude, des citrates paraît liée à une modification des sels calciques. Quoique ces substances ne précipitent pas le calcium, l'adjonction d'une certaine quantité de chlorure de calcium au sang rendu incoagulable par ses produits provoque la coagulation. SABATTINI a montré que ces sels suspendent le pouvoir du calcium. Pour que ce corps puisse agir sur la genèse de la thrombine, il lui faut être à l'état ionisé. Les citrate, pyro et métaphosphate de soude diminuent dans les solutions la concentration ionique du calcium. Cet appauvrissement en calcium actif aboutit au même résultat qu'à sa précipitation.

Action des anticoagulants dans l'organisme sur le sang circulant

Les anticoagulants introduits dans la circulation générale peuvent provoquer l'incoagulabilité du sang en agissant directement sur ce liquide. Il en est ainsi de l'hirudine, du novarsénobenzol, des sels de zinc, etc...

Leur action peut être indirecte suscitant la sécrétion d'antithrombine. Certaines substances dénuées d'action in vitro sont de puissants anticoagulants in vivo, tel est le cas de la peptone.

Certaines substances anticoagulantes surajoutent à leur action directe sur le sang circulant, l'action de l'antithrombine qu'elles font sécréter. Il est vraisem-

blable que l'introduction dans l'organisme de novarsénobenzol, d'hirudine provoque de telles réactions.

L'hémophilie expérimentale

L'introduction dans l'économie de substances anticoagulantes fait naître un véritable état hémophilique expérimental accompagné de réactions variées, qui n'ont rien de commun avec la modification sanguine obtenue, mais sont en relation avec la nature des produits employés.

Les injections de peptone font apparaître un véritable état de choc avec leucopénie, baisse de la tension artérielle. Ces phénomènes disparaissent en quelques heures, mais l'incoagulabilité persiste beaucoup plus longtemps. Les acides nucléiques provoquent d'après M. Doyon de la torpeur, de l'hypotension. Ces troubles ne réapparaissent pas chez le même animal à la suite des injections ultérieures, l'organisme se vaccinant. Par contre, l'incoagulabilité est produite comme à la première expérience.

Les troubles cardiaques et respiratoires, les lésions rénales causées par les sels de zinc sont des conséquences de la toxicité de ce corps, et non de l'incoagulabilité conférée au sang.

Tous les phénomènes de choc ou d'intoxication provoqués par l'administration de certaines substances anticoagulantes sont indépendants de l'hémophilie qu'ils provoquent et la masque dans une certaine mesure.

Comme nous avons pu nous en assurer dans de

nombreuses expériences effectuées dans le laboratoire de notre maître M. le Professeur CADE, l'hémophilie provoquée par des produits dénués de nocivité est un état relativement bien toléré.

Il faut toutefois distinguer deux cas : les petites et les grandes hémophilies expérimentales. Dans les petites hémophilies le sang présente un retard très appréciable de coagulation, mais qui ne dépasse pas, examiné sur lame, plus d'une heure, le lapin étant pris comme animal d'expérience. Nous avons pu en usant d'injections sous cutanées d'hirudine et d'extrait de sangsues provoquer pendant plusieurs semaines de petits états hémophiliques dont le seul symptôme était un retard du temps de coagulation assez considérable. Le temps de coagulation était dans ce cas cinq à six fois plus long que normalement. Le temps de saignement par contre n'était pas allongé. Des traumatismes un peu importants au niveau des articulations n'ont jamais provoqué d'hémarthrose. Les ecchymoses même n'ont pas semblé apparaître plus facilement. Ces petits états hémophiliques paraissent être indéfiniment très supportés.

Nous avons pu également, mais d'un façon transitoire, rendre le sang de nos animaux d'expérience complètement incoagulable par des injections intra-veineuses de novirudine, ou d'extrait de têtes de sangsues. Ces grandes hémophilies ont duré de deux à douze heures. Un peu d'abattement passager a toujours accompagné l'administration de la novirudine, mais ne s'est jamais montré avec l'extrait de sangsue. Le temps de saignement était augmenté : 8 à 10

minutes au lieu de 3 minutes et demi comme chez le lapin normal. En dehors de tout traumatisme on ne décelait aucun trouble. L'animal paraissait absolument normal. Par contre des pincements cutanés un peu violents provoquaient des ecchymoses. Des coups frappés au niveau des articulations entraînaient la formation d'hémarthrose. Une veinule sectionnée au niveau de l'oreille nécessitait la pose d'une pince à demeure pour arrêter l'hémorragie. Tous ces phénomènes ont été observés par P.-E. WEILL et BOYÉ dans leurs travaux sur l'hémophilie hirudinique.

La grande hémophilie est donc moins bien tolérée que la petite hémophilie expérimentale, tout traumatisme provoque des lésions chez un sujet porteur d'un tel état.

Quoiqu'il soit toujours hasardeux de transporter les résultats d'expérience de laboratoire dans le domaine clinique, il est cependant légitime de penser qu'une hémophilie peu intense provoquée dans un but thérapeutique sera comme la petite hémophilie expérimentale bien supportée.

La modification sanguine recherchée par une médication anticoagulante est bien moins une incoagulabilité absolue, qui doit être évitée, qu'un nouvel équilibre entre les facteurs thromboplastiques et anti-thromboplastiques du sang circulant.

Influence des Agents Anticoagulants sur la Genèse des Thromboses

L'introduction dans l'organisme de substances anticoagulantes est-elle susceptible de modifier l'évolution normale ou même de s'opposer à la formation dans le système circulatoire d'une thrombose provoquée artificiellement ? La question est importante. Les résultats des recherches engagées pour lui donner une solution forment la base expérimentale de l'étude thérapeutique des anticoagulants. Avant de les envisager, il est cependant indispensable de connaître les causes de production des coagulations intravasculaires et leur évolution normale.

Pathogénie des Thromboses

De multiples facteurs interviennent dans la genèse d'une thrombose. Leur importance respective a été et est encore assez vivement discutée.

Les lésions pariétales ont une importance capitale.

CRUVEILHLIER, il y a près d'un siècle, avait noté la constance de l'inflammation de la paroi interne des vaisseaux au niveau des thromboses veineuses. De ces constatations il déduisait que ces lésions étaient primitives et provoquaient secondairement des coagulations à leur niveau.

VAQUEZ, dans son important travail sur la thrombose marastique a confirmé pleinement cette opinion de CRUVEILHLIER. Grâce à de nombreuses expériences il a montré la nécessité de l'altération de la paroi veineuse pour provoquer une thrombose. Ces lésions seraient dues à des germes infectieux qui, se fixant sur l'endoveine, y déterminent une inflammation, épine endophlébitique sur laquelle se produisent les dépôts fibrineux. Le rôle de ces inflammations pariétales est tout aussi grand dans la formation des thromboses artérielles ou cardiaques que dans les thromboses veineuses. Ces altérations des parois vasculaires ne sont pas cependant toujours d'origine infectieuse. Elles peuvent être traumatiques. N'a-t-on pas parlé de phlébite par effort ? Elles peuvent être provoquées par des moyens chimiques (salicylate de soude, quinine-uréthane, etc.), qui lèsent l'endoveine.

Comme facteur de thrombose, les modifications sanguines prennent immédiatement place après les lésions pariétales. Pour VOGEL autrefois, l'hypercoagulabilité sanguine avait un rôle prépondérant dans la production des thromboses. L'hyperinose ou richesse du sang trop grande en fibrine, l'inopexie ou richesse exagérée en fibrin-ferment étaient les seules causes qu'il invoquait dans leur production. Cette opinion

était évidemment exagérée. Par contre les réactions provoquées par cette théorie ont diminué peut-être à l'excès l'importance du facteur hématique dans la pathogénie des thromboses. Son rôle apparaît cependant nettement dans certaines observations de thromboses de l'état puerpérale indépendantes de l'infection accompagnée d'atonie utérine et d'hypercoagulabilité sanguine (thrombophlébites atoniques aseptiques de CYR. JEANNIN). P.-E. WEILL et BLOCH ont donné de nouvelles preuves de l'intervention du facteur sanguin dans la genèse des thromboses par leur étude de l'hémogénie. Cet état caractérisé par des hémorragies, du purpura, et des poussées phlébitiques s'accompagne d'une diminution des hématoblastes, d'irrétactilité du caillot sanguin et d'une augmentation du temps de saignement. Le temps de coagulation serait par contre normal. L'association de ces divers phénomènes serait pour P.-E. WEILL et M. BLOCH due à un état d'insuffisance vasculo-plasmatique: les altérations sanguines étant conditionnées par les altérations vasculaires. Il y aurait une sorte de dystrophie endothéliale amenant à la fois les poussées phlébitiques et les altérations sanguines capables de favoriser localement les coagulations.

Des arguments expérimentaux plaident aussi en faveur de l'intervention du facteur hématique. On a pu augmenter dans des proportions considérables la richesse du sang en cytozyne et augmenter de ce fait sa coagulabilité. MASON dans ce but a employé en injection intraveineuse des extraits tissulaires. La mort survenait très rapidement et il a trouvé dans les vais-

seaux des coagulations très étendues. Des thromboses étaient ainsi obtenues sans lésions vasculaires préalables.

VIRCHOW a soutenu que le ralentissement du sang dans le système circulatoire pouvait suffire à provoquer sa coagulation. Ce facteur paraît avoir un rôle assez effacé. Les expériences de VAQUEZ ont montré depuis longtemps qu'à lui seul il est incapable dans les vaisseaux de provoquer une thrombose. Mais il n'est pas douteux qu'il puisse favoriser son apparition.

Une coagulation s'effectuant dans le système circulatoire, quelle est son évolution anatomique ?

Dans une veine la lésion pariétale se recouvre d'un dépôt fibrineux qui augmente peu à peu et finit par obturer complètement le vaisseau. A ce caillot primitif se surajoute un caillot secondaire, dit de stase qui se dirige du côté du cœur « en tête de serpent », peut progressivement s'allonger, obturer les voies collatérales de retour où se détacher et devenir la cause d'embolie.

Le caillot au bout de quelques jours, comme l'a montré CORNIL, s'organise. Les cellules endothéliales prolifèrent émigrent dans le coagulum, s'ordonnent en néocapillaires d'abord vides, puis remplis de sang.

Du côté de la paroi veineuse existent des lésions inflammatoires avec pénétration de vaisseaux de nou-

velle formation à travers les tuniques moyenne et interne. Au bout de quelque temps, des oblitérations vasculaires surviennent et il ne reste plus à la place du caillot que du tissu fibreux, parfois encore traversé par des lumières vasculaires possédant une armature élastique et musculaire lisse. Du côté de la paroi veineuse on assiste à une véritable régression des éléments: le tissu musculaire lisse disparaît et se transforme en cellules mésenchymateuses. Il y a une véritable différenciation de éléments de la paroi comme l'ont montré BINET et VERNE dans leur étude de la phlébite chimique. Ce fait est une illustration des idées de notre maître M. le Professeur POLICARD sur l'action morphogénétique de la circulation sur les éléments des parois vasculaires.

Dans une artère l'évolution d'une thrombose est analogue. Elle aboutit à une organisation conjonctive du caillot, à la disparition progressive des éléments anatomiques de la paroi, dont il ne persiste plus au bout d'un certain temps que la charpente élastique. Secondairement on peut voir survenir une tunellisation du caillot, une artériole néoformée se substituant à l'artère thrombosée. Mais l'installation de ce processus est lent à l'établir. Son utilité paraît singulièrement douteuse, comme l'a mis en évidence le Professeur LERICHE à propos d'une observation récente. La circulation se rétablit après oblitération artérielle par la voie collatérale indirecte (anastomoses intramusculaires, artérioles cheminant le long d'un tronc nerveux, etc...). La réperméabilisation du caillot ne peut être d'un grand secours n'apparaissant que tar-

divement à une époque où un régime de suppléance s'est installé depuis longtemps.

Les thromboses intracardiaques font courir de graves dangers à l'organisme par les troubles fonctionnels qu'elles engendrent ou les embolies qui peuvent s'en détacher. Comme l'a montré CORNIL, les coagulations intracardiaques produites pendant la vie s'organisent de la même façon que celles qui apparaissent dans les vaisseaux.

Les expériences de Mason

Les expériences ayant pour but de mettre en évidence l'influence des substances anticoagulantes sur les thromboses provoquées expérimentalement sont encore à l'heure actuelle peu nombreuses, mais les résultats acquis sont d'un très grand intérêt.

En 1924, MASON dans *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, a publié les conclusions d'un travail expérimental entrepris dans le but d'étudier les moyens de prévenir les thromboses et les embolies.

Pour provoquer des thromboses il injectait dans la jugulaire d'un chien une macération de poumon dans du sérum physiologique. Cette macération contenait environ 3 gr. 65 pour 100 d'extrait sec pulmonaires. Avec des doses de 5 milligrammes à 1 centigramme d'extrait de poumon par kilog il a vu survenir survenir la mort de l'animal en 20 à 30 secondes par production de coagulations intravasculaires très importantes. Dans certains cas les vaisseaux pulmonaires étaient complètement obstrués. Pour produire des embolies

cet expérimentateur isolait un segment de la jugulaire entre deux ligatures et injectait à ce niveau la macération pulmonaire. Le thrombus formé et la ligature inférieure étant enlevée, il chassait par pression sur la veine le caillot dans la circulation. L'arrêt de l'embolie dans les ramifications artérielles pulmonaires entraînait immédiatement une très vive dyspnée. La mort survenait en cas d'embolies multiples obstruant complètement la circulation pulmonaire.

MASON a tenté de s'opposer à la formation de ces coagulations intravasculaires en injectant préventivement une substance anticoagulante. Il a choisi l'héparine de HOWELL, cet anticoagulant ne provoquant pas de modification de la respiration et de la tension artérielle. Injectée dans les veines à la dose de 2 milligrammes par kilog l'héparine s'est révélée très efficace, les animaux en expérience ayant été mis à l'abri des accidents provoqués par les thromboses et les embolies. L'abaissement de la coagulabilité sanguine n'a jamais été très considérable et n'a jamais duré plus de deux heures. Les animaux ont même pu subir peu après l'injection anticoagulante des interventions chirurgicales assez considérables sans hémorragie notable.

Par ces expériences MASON a montré l'efficacité d'une diminution passagère de la coagulabilité sanguine provoquée artificiellement pour lutter contre la production de coagulation intravasculaire par des agents thromboplastiques rapidement détruits dans l'organisme.

En est-il de même lorsque le processus générateur de thrombose persiste un certain temps ? Les résultats

des expériences de MASON ne permettent pas de se prononcer sur une telle question. L'introduction dans les vaisseaux de thrombokinas peut évidemment se produire au cours de certaines interventions et il est possible que leur action thrombosante entre en jeu pour une grande part dans l'apparition des coagulations consécutives à certains actes chirurgicaux. Mais plus souvent, le processus générateur de thrombose est une lésion de la paroi des vaisseaux, dont l'existence est plus ou moins durable : il en est ainsi dans les phlébites, les artérites.

Pour résoudre ce problème nous avons dans le laboratoire de notre maître le Professeur POLICARD, exécuté une série d'expériences.

Action des substances anticoagulantes sur une phlébite expérimentale

Nous avons choisi comme processus thrombosant la production expérimentale d'une phlébite chimique obtenue par le salicylate de soude à 30 pour 100. La reproduction facile et toujours identique du phénomène nous permettait de faire des comparaisons entre les résultats de nos expériences.

Comme substance anticoagulante nous nous sommes adressés aux extraits de tête de sangsues. Ces produits étant les seuls capable de produire, introduits par la voie sous-cutanée une hémophilie bien supportée et relativement durable. Leur introduction par la voie intraveineuse entraîne une diminution de la coagulabilité très importante, mais fugace.

EXPÉRIENCE

Chez quatre lapins, nous avons provoqué une phlébite chimique par injection intraveineuse de 1 cmc. d'une solution de salicylate de soude à 30 p. 100. La veine fémorale était dénudée sur presque toute sa longueur et la solution salicylée injectée à sa partie toute inférieure. Cette petite intervention a toujours été effectuée aseptiquement.

Dix minutes environ après cette injection, deux des lapins reçurent une injection intraveineuse d'extrait de têtes de sangsues (dose correspondant à 4 têtes de sangsues). En même temps, on procéda sur les mêmes lapins à une injection sous-cutanée de la même solution et à la même dose. Cette injection sous-cutanée fut répétée d'une façon identique les deux jours suivants. Les deux autres lapins étaient gardés comme témoins.

Pour étudier histologiquement l'influence d'un anticoagulant sur l'évolution de la phlébite, un témoin et un des lapins ayant reçu l'extrait de sangsues étaient sacrifiés le troisième et le huitième jour après sa production. Les paquets vasculo-nerveux étaient prélevés en bloc et fixés dans le formol salé. Les coupes étaient colorées par l'hémateine-éosine. Pour la mise en évidence des fibres élastiques des vaisseaux, le procédé de Weigert a été utilisé.

PHLÉBITE DATANT DE TROIS JOURS :

Chez le témoin, la veine est macroscopiquement thrombosée. L'examen histologique montre une veine presque complètement oblitérée par un caillot fibrineux. Ce caillot ne présente aucun signe d'organisation. Il contient dans son réticulum de fibrine de nombreux globules rouges et quelques éléments blancs. C'est à peine si à la périphérie du caillot, on note quelques cellules allongées, accolées aux travées fibrineuses, indiquant le début de la phase d'organisation. La paroi de la veine est infiltrée de leucocytes. L'endothélium a desquamé en bloc et ne se retrouve plus.

Chez l'animal ayant reçu les préparations hirudiniques, la phlébite a un aspect tout différent. La lumière de la veine

ne contenait pas trace de coagulum. L'endothélium était, par contre, très modifié. Il avait en certain point disparu et le sang était en contact direct avec la paroi. Ailleurs, il était formé par de grosses cellules, d'aspect cubique, tuméfiées, possédant un gros noyau arrondi. Ça et là, ces cellules étaient disposées sur plusieurs assises.

PHLÉBITE DATANT DE HUIT JOURS :

Chez le témoin, le processus phlébitique avait oblitéré complètement la veine. Il existait dans la lumière vasculaire un caillot organisé dont les globules rouges avaient complètement disparu. Le long des travées de fibrine étaient accolées de nombreuses cellules de type conjonctif. Le caillot était tunnelisé par des néo-capillaires.

Chez l'autre animal, les lésions étaient très dissemblables. La veine était perméable. Il n'existait pas trace de coagulation intravasculaire. Les parois veineuses présentaient encore des lésions, étaient infiltrées de leucocytes. Au niveau de l'endoveine, l'endothélium avait desquamé en certain point laissant à nu la paroi au contact du sang. En d'autres endroits, il était formé par de grosses cellules tuméfiées à gros noyau. Ça et là, quelques cellules s'aplatissaient contre la paroi veineuse.

Ces expériences sont encore trop peu nombreuses pour pouvoir en tirer des conclusions fermes et nous nous proposons de les continuer pour en donner donner les résultats dans un travail ultérieur.

Toutefois certains faits peuvent en être facilement déduits. Sous l'influence des anticoagulants, le thrombus ne se produit pas dans les vaisseaux au niveau de la lésion pariétale. En ce point celle-ci est susceptible d'évoluer, elle pourra peut-être se cicatriser en évitant les frais d'une thrombose. Le caillot formé secondairement au contact de la lésion est une formation définitive. Les cellules conjonctives y progressent et s'y multiplient comme dans une culture de tissu. Elles

organisent le coagulum, le transforme en tissu conjonctif qui restera une cicatrice indélébile.

Une lésion vasculaire souvent fort minime entraînera une oblitération complète du vaisseau. Les anticoagulants dans nos expériences ont semblé s'opposer à cette évolution désastreuse.

DEUXIÈME PARTIE

*Les Agents anticoagulants
en thérapeutique*

Le choix d'un anticoagulant

Les substances anticoagulantes employées dans les laboratoires de physiologie sont nombreuses, mais peu d'entre elles sont susceptibles d'avoir un emploi clinique.

Certaines provoquent des phénomènes de choc : il en est ainsi pour l'injection intraveineuse de peptone. D'autres n'agissent qu'au prix d'une intoxication comme le chloroforme, le phosphore, les oxalates et fluorure de sodium, etc... L'utilisation thérapeutique des sels de zinc proposée par LUMIÈRE et COUTURIER ne semble pas réalisable. Leur pouvoir toxique est en effet assez prononcé. MELON a toujours vu l'emploi du sulfate de zinc entraîner la mort de ses animaux en expérience. Celle-ci ne se produisait pas immédiatement, mais au bout de quelques jours : avec des troubles cardiaques, respiratoires et des lésions rénales.

On pourrait penser à l'usage des nucléoprotéides ou des acides nucléiques. Mais leur action anticoagulante *in vivo* est brève et s'accompagne de narcose, de baisse de la pression artérielle. Leur effet est au reste très variable suivant leur origine et leur mode de préparation.

La nucléoside isolée par le Professeur DORON est un très puissant anticoagulant *in vitro*. Mais, fait paradoxal, introduite dans l'organisme son action est peu intense et fugace.

La novirudine, produit mélanique dérivé de la tyrosine, possède un pouvoir anticoagulant énergique. Les travaux d'ADLER et WIECHOWSKI sur les propriétés des substances mélaniques inspirent de prudentes réserves. Ces expérimentateurs ont toujours vu des doses un peu fortes entraîner la mort en quelques jours avec des signes de cachexie et une tendance manifeste aux hémorragies. Nous avons utilisé la novirudine à faibles doses sur plusieurs animaux qui tous ont présenté pendant quelque heures des signes de dépression accentuée. Ce produit peut être utilisé dans des expériences de physiologie, mais est beaucoup trop toxique pour entrer dans la thérapeutique.

L'hirudine débarrassée de toute impureté est parfaitement bien tolérée chez les animaux. L'hirudine commerciale est par contre très toxique. Pour MARSHALL elle tue le chien à la dose de 25 milligrammes par kilog. THIES et ENGELMANN l'ont utilisé chez l'homme et ont constaté des accidents : syncope, accès fébriles. Cette toxicité serait due à des produits de putréfaction provenant du mode de préparation. L'hirudine est de plus une substance d'une stérilisation difficile. Portée à 100° elle perd son action anticoagulante, filtrée sur bougie Chamberland, son pouvoir est très nettement diminué comme j'ai pu m'en assurer avec A. JOSSE-RAND. Pour tous ces motifs, malgré son innocuité et son énergique action anticoagulante l'emploi

thérapeutique de l'hirudine en nature paraît actuellement irréalisable.

Un procédé détourné permet cependant d'utiliser très facilement en clinique les propriétés de l'hirudine. P.-E. WEILL et BOYÉ, à Paris, à Lyon WEILL, MOURIQUAND et CHALIER ont montré l'existence d'une hé-mophilie accompagnant la pratique de l'hirudination. L'hypocoagulabilité sanguine ainsi provoquée est due au passage dans le sang de l'hirudine déposée par les sangsues au niveau de leur morsure. C'est dans le but d'établir une thérapeutique anticoagulante que TIERMIER a proposé de se servir de ce mode de traitement.

Aux applications de sangsues il faut joindre comme moyen d'abaisser en clinique la coagulabilité sanguine : le citrate de soude et les arsénobenzènes dont l'usage journalier montre l'innocuité et dont le pouvoir anticoagulant est nettement établi et bien connu.

Le Citrate de Soude

Le citrate de soude utilisé en thérapeutique est le citrate trisodique. Les échantillons de ce sel contiennent une certaine proportion d'eau de cristallisation variant avec chacun d'eux. Normalement ce sel cristallise avec cinq molécules et demi d'eau. Le citrate trisodique est soluble dans son poids d'eau. Ses solutions dissolvent les sels insolubles de calcium tels que le phosphate bicalcique.

Ses solutions possèdent également, comme l'a montré GENGOU, des propriétés très particulières. Ajoutées à des suspensions d'argile, de cire, de sulfate de baryum dans l'eau, elles donnent au mélange l'aspect d'une suspension colloïdale. Ce phénomène serait produit par l'adsorption du radical citrique par les particules en suspension. Leur agglutination serait de ce fait entravée.

Actions biologiques

A - *Sur le sang*

C'est un puissant anticoagulant. Du sang additionné de citrate à la dose de 2 pour 1.000 reste indéfini-

ment fluide. Pour HÉDON cette dose serait un minima étant donné l'ignorance où l'on se trouve en ce qui concerne la teneur exacte en calcium du sang à stabiliser. Il conseille de se servir dans l'usage courant d'une citration à 3 pour 1.000 ou même comme JEAN-BREAU d'une citration à 4 pour 1.000.

a) LES MODIFICATIONS PHYSIQUES du sang citaté sont insignifiantes. Son point cryoscopique est légèrement abaissé, mais reste très voisin de la normale avec une citration à 4 pour 1.000. La tension osmotique ne serait pas modifiée et il en serait de même de la viscosité d'après JOSUÉ et PARTURIER.

b) SON ACTION SUR LES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG est minime. Les globules rouges d'un sang citaté présentent au bout de vingt-quatre heures des altérations globulaires légères sous forme de bosselure. D'après GRAUD on observerait une légère hémolyse avec des solutions de citrate ayant une concentration à 4 pour 100 de ce corps, quoique ces solutions soient isotoniques. Pour DRINKER et BRITTINGHAM les globules rouges seraient rendus plus fragiles. GRATIA a prétendu en outre que les globules rouges du sang citaté sont incapables de fixer l'oxygène. Cette opinion est dénuée de tout fondement. Le sang citaté absorbe ce gaz comme un sang normal. Les globules blancs ne seraient pas altérés par le citrate de soude d'après HEKMA. Il en serait de même pour les globulins d'après ACHARD et AYNAUD. DRINKER et BRITTINGHAM, UNGER ont noté toutefois des altérations des hémotoblastes, la suppression des opsonines et une diminution du pouvoir phagocytaire des leucocytes.

B - *Action du Citrate de Soude dans l'organisme*

a) LA TOXICITÉ DU CITRATE DE SOUDE. Cette substance se montre toxique à certaine dose chez l'animal. Elle produit alors des phénomènes analogues au choc. Ces manifestations ont été bien étudiées au point de vue expérimental par SABATTINI, HÉDON, PANISSET et VERGE et plus récemment par NORMET. Chez un lapin une dose de 0 gr. 50 injectée dans les veines provoque des secousses convulsives et une tétanisation générale. La mort survient avec une dose de 0 gr. 80. Il existe une sorte de seuil au dessous duquel toute quantité injectée dans l'organisme ne provoque aucun trouble.

Pour HÉDON, la décalcification des centres nerveux serait responsable de ces accidents. Pour NORMET la dissociation du citrate en un radical citrique se fixant sur les colloïdes neutres ou électropositifs du sang circulant et en ion Na serait au contraire à inculper.

L'ion Na libéré deviendrait apte à agir sur le système nerveux et les muscles dont il provoquerait la tétanisation. Pour NORMET le radical citrique ne serait pas en cause, car le citrate de magnésie mélangé au citrate de soude empêcherait la production de tels accidents.

b) ACTION SUR LE SYSTÈME CIRCULATOIRE. — Les contractions musculaires que provoquent des doses toxiques s'étendent aux parois des vaisseaux qui entrent en vasoconstriction. De plus faibles doses semblent également avoir cette action constrictive vasculaire. BUSQUET et PACHON ont étudié l'action du citrate de

soude sur le cœur et ont noté la suppression de l'action modératrice du vague. Le citrate agit donc sur le cœur et les vaisseaux comme un excitant du système sympathique. Pour M. RENAUD, il élève la pression artérielle.

c) ACTION SUR LA COAGULATION. — Le citrate agit-il in vivo comme in vitro et se montre-t-il anticoagulant? Avec les doses couramment employées dans la transfusion HÉDON ne nota pas de retard de coagulation. D'après lui le mélange du sang citraté au sang restant dans les vaisseaux, à la lymphe, ne provoque pas une diminution suffisante du calcium pour abaisser la coagulabilité. Pour obtenir l'incoagulabilité in vivo, d'après SABATTINI, il faudrait des doses très supérieures aux doses mortelles et l'expérience ne peut être réalisée que sur des animaux maintenus en vie par respiration artificielle. Le citrate doit être employé à dose énorme pour rendre le sang incoagulable dans l'économie. Il faut en effet qu'il agisse sur le calcium de tous les tissus et de toutes les humeurs. Le citrate de soude dans les conditions habituelles de son emploi n'est donc pas un anticoagulant. Bien plus comme l'a noté VEIL, il accélère la coagulation. ROSENTHAL et BAER ont étudié cette action coagulante du citrate de soude. Injectée dans les veines cette substance provoque un raccourcissement du temps de coagulation atteignant son maximum en une heure et revenant progressivement à la normale en vingt-quatre heures. Pour ces auteurs l'action coagulante du citrate serait due à l'altération des hémotoblastes qui, détruits au niveau de

la rate, augmenterait la teneur du sang en éléments thromboplastiques.

c) ACTIONS ACCESSOIRES. — Pour NORMET le citrate exalterait l'hématopoïèse, grâce au radical citrique. Ce corps jouirait pour BORDET d'un pouvoir antitoxique s'opposant à l'action hémolytique des veines. Son introduction en solution concentrée dans les veines est susceptible de les scléroser comme l'a indiqué TROISIER. Enfin la plupart des auteurs lui accorde la propriété de diminuer la viscosité sanguine.

Emploi thérapeutique du Citrate de soude

A - *Comme agent stabilisateur du sang dans la transfusion*

C'est là le principal emploi du citrate de soude. Comme le soutient P.-E. WEIL, il semble bien que ce soit pour cette intervention le meilleur stabilisateur du sang. La légère augmentation de la coagulabilité et la vasoconstriction entraînée par l'introduction de petite quantité de ce médicament dans l'organisme ne peuvent être que favorables dans le plus grand nombre des cas où se pose d'indication de la transfusion. La technique de la stabilisation du sang par le citrate de soude est d'une simplicité extrême, puisqu'il suffit de recevoir le sang du donneur dans un récipient contenant 20 cm³ d'une solution à 10 pour 100 de citrate de soude. La stabilisation ainsi obtenue est parfaite et les modifications biologiques du sang sans importance.

Les altérations des éléments blancs, des globulins signalées par DRINKER et BRITTINGHAM, et mises en avant par FLANDIN et TZANK dans leur critique de la transfusion citratée se montrent pratiquement dénuées de tout inconvénient. Le nombre considérable de transfusions de sang citraté pratiquées suivant les techniques plus variées: procédé JEANBRAU, de P.-E. WEIL, etc... et le chiffre infime des incidents qu'elles ont provoqués plaident avec éloquence en faveur de l'emploi du citrate dans la transfusion.

B - *Le Citrate de soude dans la chirurgie des vaisseaux*

Pour empêcher dans une certaine mesure les thromboses secondaires à certaines interventions chirurgicales portant sur les vaisseaux certains auteurs ont préconisé l'emploi du citrate de soude. L. SENCERT et BLUM ont conseillé après une embolectomie le nettoyage du vaisseau avec une solution de citrate à 5 pour 100. EINAR KEY (de Stockholm) se sert dans les opérations vasculaires de compresses imbibées d'une solution de citrate à 2 % et ses instruments sont plongés dans la même solution. Ces procédés auraient donné à leurs auteurs d'excellents résultats.

C - *Le Citrate de soude peut-il être employé à l'intérieur pour s'opposer aux Thromboses ?*

W. MEYER (de New York) supposant que l'action du citrate était identique in vitro et in vivo le préconisa

dans la thromboangéite oblitérante. Quelques années plus tard W. A. STEEL (de Philadelphie) aurait obtenu plusieurs succès dans le traitement de cette affection en combinant à des bains d'air chaud et de lumière des injections intraveineuses de citrate de soude en solution aqueuse à 2 pour 100.

En France, OZO et MORICHAU-BEAUCHANT auraient traité avec succès des artérites oblitérantes par la simple ingestion de fortes doses de citrate de soude. TROISIER enfin à propos de la guérison d'une thromboangéite oblitérante traitée par le citrate de soude a insisté sur l'efficacité d'une telle méthode thérapeutique et l'a conseillée ensuite dans toutes les affections provoquant des coagulations intravasculaires, en particulier dans les phlébites, après CHANTEMESSE d'ailleurs.

L'observation de TROISIER est intéressante à plus d'un égard. Elle est d'autre part invoquée par tous les partisans de l'emploi du citrate de soude à l'intérieur comme agent anticoagulant.

OBSERVATION I (TROISIER et RAVINA)

D... Georges, 45 ans, employé de bureau, entre à l'hôpital Saint-Antoine pour céphalée, phénomènes délirants et agitation.

Antécédents personnels. — En 1898, à l'âge de 22 ans, il contracte la fièvre typhoïde, puis présente une crise de rhumatisme articulaire aigu. Pendant onze ans, il a été morphinomane et cocaïnomane. Depuis 1909, il ne paraît plus avoir fait usage de toxiques. Mais sa mentalité est modifiée : indifférence avec des périodes d'agitation.

A partir de 1915, fume beaucoup : 2 paquets de tabac par jour.

Il nie la syphilis. Sa femme a eu 5 enfants et a fait une fausse-couche.

En février 1923, le malade présente un trouble visuel. Il est examiné par le Docteur Foix, qui ne note aucun trouble moteur, aucun trouble de la démarche ou de l'équilibre. Les mouvements actifs et passifs s'effectuent normalement. La force segmentaire est conservée. Les réflexes tendineux sont vifs. Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion. Les réflexes crémas-tériens et abdominaux sont conservés.

Au point de vue psychique, le malade est agité, gesticulant, mais raconte son histoire avec assez de netteté. Il présente de légers troubles « aphasiques » pour la désignation des objets peu usuels. Il n'y a aucune prédominance de l'alexie.

Le 5 mars, examen oculaire (Mlle Wertheimer) : papille un peu dentée surtout à droite, teinte uniforme plutôt pâle sans excavation. Veines un peu dilatées et sinueuses, particulièrement à droite. Hémianopsie en quadrant supérieur droit extrêmement nette et retrouvée depuis à chaque examen. Intégrité de la vision centrale. Les réflexes pupillaires, photomoteurs, consensuels sont conservés.

Une ponction lombaire pratiquée donne les résultats suivants :

Lymphocytes : 9,5 par mmc.; albumine : 0,40 ; benjoin : négatif ; Wassermann : négatif.

Wassermann faiblement positif dans le sang. On pratique au malade une série d'injections intraveineuses de néosalvarsan. Amélioration. Il ne se plaint que de quelques crampes dans les mollets par une marche un peu prolongée.

Le 30 juillet 1923, douleur subite dans la cuisse droite, avec engourdissement parétique du pied et de la jambe. Il existe une tuméfaction au niveau du canal de Hunter sans adénopathie inguinale. La jambe est froide, insensible. Injection de 0 gr. 30 de néosalvarsan le 31 au matin. Dès le 2 août, les douleurs ont diminué, l'insensibilité est descendue à mi-jambe. Agitation. Il est transféré le 3 août à Saint-Antoine.

A ce moment, il présente deux sortes de troubles : d'une part, agitation; d'autre part, une lésion de la jambe droite et du pied.

Au niveau de la face interne du calcaneum et au niveau des

trois premiers orteils et du tiers antérieur de la plante du pied, placard noir de gangrène. Dureté ligneuse localisée dans la jambe droite à la masse du soleaire. Pas de battements poplités. On perçoit légèrement la fémorale sous l'arcade crurale. Les oscillations de l'aiguille du Pachon sont nulles à droite, de 2 divisions à gauche. Tension au membre inférieur gauche : $17 \frac{1}{2}$ — 6, au membre supérieur : 15,7 au Pachon.

Température : 38-39°. Urines : 0 gr. 75 d'albumine. Urée sanguine : 0,31.

Le malade reçoit un double traitement.

Du 3 août au 10 septembre, il reçoit 5 gr. 40 de néosalvarsan et dans l'intervalle de ces injections, 7 piqûres intramusculaires de bismuthoïdol (2 cmc.).

A dater du 8 août, il reçoit une injection intraveineuse de citrate de soude. Le premier jour, on injecte 3 gr., les deux jours suivants, 6 gr.; puis 4 gr. Il reçoit 28 injections de citrate de soude, soit 118 gr.

Très vite, l'agitation diminue, ainsi que les douleurs.

Jusqu'au 17 août, la température est aux environs de 38. En deux à trois jours, elle tombe à 37° et s'y maintient.

Localement, les taches de gangrène avait commencé à se couvrir de larges bulles. Au niveau des deuxième et troisième orteils existaient des lésions de gangrène humide le 5 août. Les lésions s'arrêtent immédiatement. On dessèche les zones malades à l'air chaud. Les plaques de nécrose se limitent. La zone noirâtre du talon se revivifie. Seules persistent deux petites plaques au niveau des orteils.

6 septembre. Plus d'albumine. On a de faibles oscillations au Pachon autour de $5 \frac{1}{2}$.

Ponction lombaire :

Albumine	0,18
Lymphocytes	1,5

Wassermann négatif du sang et du liquide céphalo-rachidien.

8 octobre. — Amélioration continue. Il n'y a pas d'oscillation au mollet droit. Les oscillations sont de trois divisions au mollet gauche. La raie vasomotrice cesse en dessous du plateau tibial droit. Le réflexe plantaire est net au niveau des deux jambes. Celles-ci étant pendantes : rougeur très nette

du pied et du cou-de-pied droit, un peu de rougeur apparaît du côté opposé. La couleur normale reparait en 2 minutes.

Coagulation du sang en trois minutes cinquante secondes à 37°. Globules rouges : 5.500,000 par mmc. Globules blancs : 6,400. Cholestérinémie : 2 gr. 40 par litre. Glycémie : 0 gr. 85 par litre,

Le bain de pied chaud ne modifie pas l'indice oscillométrique à droite.

Il existe un souffle systolique doux rétrosternale. Aorte en oblique postérieure mesure 4 cm. Elle apparaît à la radioscopie très noire. Les gros vaisseaux s'en détachent nettement. Cœur normal. Pas de médiastinite.

L'amélioration continue sans interruption.

Le 15 et le 20 octobre, petite crise douloureuse. Prise pendant quelques jours de citrate par la bouche. Les plaques de sphacèles se sont éliminées. Le malade marche avec des béquilles et quitte l'hôpital le 12 décembre. La coagulation se fait encore ce jour-là en 4 minutes.

Le 26 janvier, de temps à autre, douleurs du mollet droit. On ne trouve toujours pas d'oscillation à la jambe droite; elle ne débute qu'en dessous de la région proplitée.

6 mai 1924. Temps de saignement : 2 minutes 1/2. On trouve à la cheville droite une ébauche d'oscillation à 6 et 8 cm. de H§. La mesure de la tension y est impossible. Atténuation de l'érythrose de déclivité. Etat général excellent. Suppression des douleurs nocturnes.

Cette longue observation ne permet pas d'affirmer pourtant l'influence heureuse et décisive du citrate de soude dans une thrombose artérielle. En effet, et TROISIER le reconnaît lui-même, le traitement arsénobenzolique énergique pratiqué à ce malade, en diminuant sûrement sa coagulabilité sanguine, a pu avoir un rôle thérapeutique important qu'il semble bien difficile d'accorder au citrate de soude. Introduit dans l'organisme ce sel n'a pas d'action anticoagulante et l'on verrait

difficilement comment son influence pourrait améliorer des thromboses.

MORICHAU, TROISIER, GIROUX insistent sur la diminution des douleurs après usage du citrate. Mais ne faut-il pas voir là, bien plutôt qu'une lutte contre la thrombose, une action antispasmodique : le citrate calmant l'irritabilité douloureuse des vaisseaux, selon OZO et GOURAUD?

Les résultats de l'emploi du citrate de soude dans les thromboses artérielles sont donc loin d'être probants.

Dans les thromboses veineuses il ne paraît guère plus actif. Nous l'avons vu utiliser dans le service de notre maître le Docteur GONNET chez trois malades atteintes de phlébite. Il n'y eut aucune amélioration, malgré l'ingestion de fortes doses (12 gr.).

Les effets heureux attribués au citrate de soude peuvent tenir à bien d'autres causes qu'à son emploi. L'air chaud, les bains de lumière dans la thérapeutique de STEEL jouent sans doute un rôle beaucoup plus grand que celui d'adjuvant du citrate de soude. Il en est de même du traitement par les arsénobenzènes qui fut pratiqué au malade de TROISIER et RAVINA.

Le citrate de soude a été très employé pour lutter contre les thromboses depuis quelques années ; il n'a pas répondu aux espoirs que l'on avait mis en lui. Les cas d'amélioration obtenus par cette médication ne dépassent pas, suivant GUILLAUME, l'ordre des coïncidences.

Bien plus, son introduction à forte dose par la voie intraveineuse ne paraît pas dénuée de danger. FIESSINGER a publié l'observation d'un malade de RAMOND

mourant subitement peu après une injection intraveineuse de 20 cm³ de citrate de soude à 30 pour 100. Récemment, à Lyon, REBATTU et PARTHIOT ont observé à la suite d'une injection de 15 cm³ d'une solution de citrate à 30 pour 100 des phénomènes de choc très accentué. Le citrate de soude en injection intraveineuse à dose un peu élevée serait donc capable de produire des accidents qui parfois peuvent être très graves.

Enfin on peut se demander jusqu'à quel point l'augmentation de la coagulabilité sanguine et la vasoconstriction qu'il provoque ne peuvent favoriser l'évolution des processus contre lesquels, en l'employant, on se propose de lutter.

Son usage paraît peu logique, les succès qu'il aurait donnés sont aléatoires et ne semblent pas devoir légitimer son emploi dans les affections thrombotiques.

En somme le citrate de soude paraît être avant tout un agent stabilisateur temporaire du sang. A ce titre il est susceptible de rendre et a déjà rendu de très grands services dans la transfusion et les opérations d'ordre chirurgical portant sur les vaisseaux.

Les Arsénobenzènes

Les médicaments de la série arsénobenzéniques doivent prendre place parmi les agents de la thérapeutique anticoagulante.

Leur pouvoir anticoagulant, signalé par DUHOT, GASTOU, a été bien étudié par FLANDIN et TZANK, par LAUNOY.

Action des Arsénobenzènes sur le sang

TZANK ajoutant in vitro à du sang du novarsénobenzol à la dose de 0 gr. 01 pour 100 constata des retards de coagulation très accusés. La coagulation ne se produisait plus, si la quantité d'arsénobenzène était de 0 gr. 03. Le sang rendu ainsi incoagulable, le reste malgré l'adjonction de sel de calcium, mais peut cependant fournir un caillot, si on l'additionne de sang frais, si on le met à l'étuve à 38. Tous les arsénobenzènes possèdent ce pouvoir à un degré plus ou moins accusé, mais le plus anticoagulant semble être le sulfarsénol.

Les arsénobenzènes introduits dans l'organisme sont également des anticoagulants. FLÁNDIN et TZANK l'ont constaté chez l'homme à la suite d'injections intra-veineuses de ces médicaments. La coagulabilité serait très diminuée pendant une heure environ, puis remonterait progressivement à son taux normal en vingt-quatre heures. Les injections sous-cutanées ou intramusculaires n'ont par contre aucune action. Ces résultats ont été confirmés par les expériences de LAUNOY, qui a obtenu chez des animaux par des injections intraveineuses de novarsénobenzol et de sulfarsénol des retards considérables de la coagulation pendant une heure et disparaissant vers la vingtième heure.

VIAL dans le laboratoire du Professeur DOYON a montré que cette incoagulabilité provoquée par les arsénobenzènes était étroitement liée à la quantité de ces médicaments existant dans le sang circulant. Injectant chez le chien des doses relativement faibles d'arsénobenzol (0 gr. 015 par kilogramme) il a constaté que la teneur du sang en arsénobenzène et l'incoagulabilité suivaient une marche parallèle. Dans les six premières heures qui suivent l'injection le sang est incoagulable et l'on y décèle des quantités appréciables du médicament. De la sixième à la dixième heure la coagulabilité est encore très diminuée, mais une grande partie du sel arsénical a déjà disparu du sang. De la dixième heure à la trentième les réactions, qui permettent de déceler les arsénobenzènes dans le sang, deviennent de moins en moins nettes et la coagulation remonte à son taux normal.

Pour FLÁNDIN et TZANK les modifications physiques

du sang seraient très faibles : sa viscosité, son indice réfractométrique, sa densité, sa capacité fixatrice d'oxygène ne seraient pas modifiés.

Les éléments figurés du sang ne seraient pas altérés par ces substances. Les hématies, les leucocytes, les globulins resteraient intacts.

Le mécanisme de l'action anticoagulante est discuté. Pour LAUNOY, pour HELMANOVA, les arsénobenzènes détruisaient la thrombine ou empêcheraient sa formation. Pour NOLF, VAN DYKE ils précipitent le fibrinogène et leur introduction dans l'économie provoquerait une véritable défibrination du sang. Enfin il est possible qu'à ces divers mécanismes l'organisme surajoute une sécrétion d'antithrombine.

Emploi des Arsénobenzènes comme Agent anticoagulant

Les arsénobenzènes ont été proposée par FLANDIN, TZANK et ROBERTI dans la pratique de la transfusion. L'addition de 0 gr. 06 de sulfarsénol à 150 cm³ de sang permet sa manipulation aisée dans cette intervention. La facilité d'exécution, les altérations moindres du sang ont été mis en avant par FLANDIN et TZANK pour légitimer ce procédé. Cette opinion a été très vivement critiquée par P.-E. WEIL. La toxicité d'un tel agent stabilisateur du sang nuit à de grandes transfusions ou à la répétition des transfusions. Enfin chez certains malades (hémogéniques, anémiques) les arsénobenzènes peuvent donner de graves accidents.

L'emploi des arsénobenzènes dans la transfusion ne semble donc légitime que dans le cas où elle sera petite et unique.

TROISIER et RAVINA dans l'observation de thrombo-angéite oblitérante, qu'ils ont rapportée à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, indiquent que leur malade avait reçu avant le traitement, qu'ils instituèrent, une injection de 0 gr. 30 de novarsénobenzol. Il se produisit une amélioration momentanée locale, fait coïncidant avec ce que l'on sait de l'action anticoagulante transitoire des arsénobenzènes. Leur emploi paraît assez limité du fait des accidents qui peuvent survenir par leur usage.

Accidents que peuvent provoquer les Arsénobenzènes

Les arsénobenzènes sont tous doués de toxicité. Le sulfarsénol le serait toutefois moins que les autres. Mais, indépendamment de cette propriété capable d'entraîner rapidement la mort des animaux en expérience, ces produits sont susceptibles de provoquer dans leur usage thérapeutique de nombreux accidents.

Les injections intraveineuses des arsénobenzènes peuvent être mal tolérées, provoquer une poussée fébrile, de la céphalée, des vomissements, de la diarrhée.

Les accidents peuvent être plus dramatiques. Immédiatement ou dans les minutes qui suivent l'injection, apparaît dans quelques cas, la crise nitritoïde bien décrite par MILIAN. Elle s'accompagne de cyano-se, d'angoisse, de nausées, parfois d'état syncopal. En

général tout rentre dans l'ordre en quelques minutes. Dans les jours suivants on peut voir survenir la crise nitritoïde retardée ou apoplexie séreuse de MILIAN. On voit alors apparaître des crises épileptiformes, de la fièvre, du coma qui aboutit le plus souvent à la mort.

Tardivement les arsénobenzènes peuvent provoquer une insuffisance hépatique avec ictère grave, ou une néphrite pouvant s'accompagner d'urémie.

Au cours ou après un traitement par les arsénobenzènes peuvent apparaître des accidents cutanés divers que l'on a groupé sous le nom d'arsénobenzolides.

Enfin des accidents peuvent survenir grâce au terrain sur lequel ils agissent. En dehors des réactions d'HERXHEIMER, des neuro-récidives, que l'on peut voir chez certains syphilitiques, à la suite d'un traitement arsenical peuvent apparaître des poussées congestives chez les tuberculeux pulmonaires, des accidents cardiaques graves chez les malades dont le cœur est insuffisant, un état hémorragipare dangereux chez les hémogéniques ou les insuffisants hépatiques.

Comme on le voit, les accidents provoqués par les arsénobenzènes sont nombreux et peuvent être graves. L'usage de ces corps ne provoque d'autre part qu'une diminution temporaire de la coagulabilité. Mais, fait qui peut paraître précieux, cette diminution est assez accentuée et elle est produite immédiatement.

Comme agent stabilisateur du sang à défaut de citrate de soude, les arsenobenzènes pourront être employés pour une transfusion peu abondante et isolée.

Leur emploi dans une thrombose, en dehors de la syphilis, semble assez limité. Il paraît toutefois logique de se servir de leur propriété anticoagulante, lorsque l'on voudra agir rapidement, en attendant l'effet d'une autre thérapeutique anticoagulante, dont l'action se produit plus lentement : les applications de sang-sues.

Les applications de Sangsues

L'hirudine est une protéine classée dans le groupe des deutéro-albumose. MM. DOYON, MOREL et POLICARD, en mettant en évidence sa richesse en phosphore, ont montré qu'elle était une nucléoprotéide.

L'hirudine n'est pas toxique par elle-même, mais les difficultés que soulève son emploi ne permettent pas actuellement son usage thérapeutique. Les travaux de P.-E. WEIL et BOYÉ, ceux de E. WEILL, MOURIQUAND et CHALIER ont mis en évidence l'existence d'un état hémophilique succédant aux applications de sangsues. Cet état est provoqué par le passage de l'hirudine dans le sang circulant. La constatation d'un tel fait n'est pas resté une simple curiosité biologique. Des conséquences thérapeutiques en ont été tirées et TERMIER (de Grenoble), au Congrès de Chirurgie 1922, en a proposé l'emploi dans des affections thrombosantes : les phlébites.

Action biologique

ACTION SUR LA COAGULATION DU SANG. — Localement au niveau de leur morsure les sangsues inoculent une sécrétion anticoagulante, l'hirudine. Elles provoquent ainsi l'issue abondante d'un sang incoagulable facili-

tant leur succion. Ce sang, comme l'ont montré WEILL et MOURIOMAND, ne coagule pas malgré adjonction de sérum ou de chlorure de calcium. Après la chute des sangsues l'hémorragie persiste quelques heures. Le pouvoir anticoagulant de la sangsue ne s'exerce pas seulement localement au niveau de la plaie qu'elle effectue, mais encore sur le sang de tout l'organisme. L'intensité de cette hémophilie croît avec le nombre de sangsues. Cette action ne provoque pas immédiatement le maximum de son effet et ce dernier relativement durable persiste plusieurs jours. Ces deux faits peuvent étonner à première vue. Ils cadrent cependant avec les phénomènes, qu'avec le Docteur JOSSE-RAND nous avons observé chez les animaux à la suite d'injections sous-cutanées de produits hirudiniques. Nous avons toujours vu chez le lapin l'injection sous-cutanée de ceux-ci (plasma du sang ingéré par la sangsue, extraits de têtes de sangsues, hirudine Sachse) provoquer, malgré l'opinion couramment admise, une diminution de la coagulabilité pendant plusieurs jours. Cette hypocoagulabilité passait par deux phases : une d'accroissement et une de retour progressif à la normale. Nous citerons à titre d'exemple l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE

Un lapin de 2 kilogrammes reçoit sous la peau 10 cmc. d'une macération de 6 têtes de sangsues dans du sérum physiologique. Le temps de coagulation d'une goutte de sang sur lame était immédiatement avant l'injection de 4 minutes.

	2 heures après,	il était de 10 minutes
—	48 heures après	de 14 minutes

5 jours après	de 17 minutes 1/2
6 jours après	de 21 minutes
7 jours après	de 15 minutes
14 jours après	de 14 minutes
17 jours après	de 10 minutes
16 jours après	de 12 minutes
19 jours après	de 9 minutes 1/2
21 jours après	de 9 minutes
23 jours après	de 7 minutes
25 jours après	de 4 minutes 1/2

Dans cette expérience le retard de coagulation a progressivement augmenté pendant une semaine, puis a diminué peu à peu pour disparaître totalement en dix-neuf jours.

D'autres expériences avec d'autres substances hiru-
diniques nous ont donné des résultats analogues : les
variations de leur puissance anticoagulante n'entraî-
naient que des modifications dans la durée ou l'inten-
sité du phénomène, mais ne modifiaient pas son allure
générale. L'action de ces produits pénétrant par la
voie sous-cutanée diffère beaucoup de celle qu'ils sont
capables d'effectuer en injection intraveineuse. A titre
de comparaison nous donnons le protocole de l'expé-
rience suivante :

EXPÉRIENCE

Un lapin de 2.300 gr. reçoit en injection dans la veine marginale de l'oreille une macération de six têtes de sangsues dans 20 cmc. de sérum physiologique. Le temps de coagulation du sang sur lame était avant cette injection de 5 minutes.

Dix minutes après l'injection, le sang était pratiquement incoagulable.

Au bout de 3 heures, sa coagulation s'effectuait en 40 minutes,

30 heures après l'injection, le sang se coagulait presque normalement en 6 minutes.

Les modifications de la coagulabilité ont été intenses, mais fugaces dans cette expérience.

On peut se demander les raisons d'une telle différence d'action. Elle provient sans aucun doute de la diffusion extrêmement lente de l'hirudine dans l'organisme, phénomène mis en évidence par le Professeur DOYON. Introduite par voie intraveineuse l'hirudine manifestera sa présence par une action d'une grande intensité, mais sa propriété anticoagulante sera vite consommée. Introduite par voie sous-cutanée, la diffusion est très lente et provoque longtemps des modifications sanguines.

Nous avons pu suivre chez l'homme pendant plusieurs jours les variations de coagulation entraînées par des applications de sangsues. L'allure du phénomène est calqué sur celui que produit l'injection sous-cutanée d'extrait de sangsue. La coagulabilité diminue immédiatement après l'application, mais s'abaisse encore le lendemain. Ces retards de coagulation persistent plusieurs jours et dans un cas nous l'avons vu durer plus de 10 jours. De nouvelles applications de sangsues ajoutent encore leur effet à celui déjà produit. Des applications de sangsues ne vaccinent pas contre les effets d'applications ultérieures (P.-E. WEIL).

TERMIER a prétendu que les applications de sangsues sont susceptibles de produire une dissolution des caillots nouvellement formés. Elles auraient une *action fibrinolytique*. L'expérience qu'il a rapporté (redissolution d'un fragment de fibrine en présence d'une

tête de sangsue broyée dans du sérum) ne permet pas de conclure que l'hirudine est responsable de cette fibrinolyse. Au nom d'arguments cliniques d'autre part le Docteur GONNET s'est élevé contre cette hypothèse.

ACTION SUR LES AUTRES PROPRIÉTÉS DU SANG. — Les modifications des propriétés physiques paraissent peu accusées après les applications de sangsues. P.-E. WEIL n'a pas constaté après celles-ci de différence notable de la viscosité. Sa composition chimique n'a pas sensiblement variée et la teneur du sang en fibrinogène est normale.

ACTION SUR LES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG. — P.-E. WEILL a constaté après les applications de sangsues une augmentation des leucocytes avec mononucléose. L'hirudine exciterait la phagocytose. Par contre il existe constamment une diminution des globules rouges (500.000 environ) et un abaissement du taux de l'hémoglobine (environ de 5 pour cent).

WEILL, MOURIQUAND et CHALIER ont montré que l'hirudine provoquait une diminution de la résistance globulaire. Celle-ci serait constamment abaissée après des applications de sangsues. On ne peut toutefois déceler dans le sang d'iso ou d'auto-hémolysines.

A la suite de l'hirudation nous avons en outre toujours constaté une diminution des hématoblastes.

ACTION PAR SOUSTRACTION SANGUINE. — Les sangsues agissent également par la saignée qu'elles entraînent. Elle est environ de 100 à 200 gr. par piqure, mais peut atteindre des chiffres bien plus élevés. GIRARDET a vu l'application de deux sangsues entraîner une perte de sang de 1.135 gr. Cette saignée extrêmement lente pro-

voque une déplétion locale des régions voisines, seul but cherché autrefois avec leur application.

ACTION SUR LE SYSTÈME LYMPHATIQUE. — Les produits hirudiniques sont des substances lymphagogues. M. PALLASSE a émis l'hypothèse suivante : l'hirudine dans l'organisme modifierait la perméabilité des lymphatiques et permettrait la résorption des œdèmes dans les phlébites. Pour lui ce serait un des modes d'action des applications de sangsues. Cette opinion paraît fort discutable. Des expériences précises ont montré que l'action lymphagogue des extraits de sangsues porte uniquement sur le système lymphatique du foie. Enfin les œdèmes des phlébites installés depuis plusieurs jours ne disparaissent pas sous l'influence des sangsues comme cela se produirait si cette hypothèse correspondait à la réalité.

AUTRES ACTIONS. — Les sangsues avaient au dire des anciens auteurs une *action antiphlogistique* difficile à vérifier. On leur accordait une *action révulsive*, qui semble certaine, mais minime. Les applications de sangsues provoquent dans l'organisme des *modifications humorales* qui sont encore très mal connues : GARIN a signalé la présence d'hétérohémolysine apparaissant chez les animaux une semaine après des applications de sangsues. ZUNZ et VAN GERTRUYDEN ont constaté que l'hirudine en injection intraveineuse protège contre les chocs anaphylactiques, mais fait assez curieux, cette protection ne se manifeste qu'au moment où cesse l'action anticoagulante. L'hirudine enfin entrave la vasoconstriction et l'hyperglycémie adrénalinique.

EMPLOI DANS LES AFFECTIONS THROMBOSANTES DES VEINES. — Les applications de sangsues ont semblé donner de nombreux succès dans le traitement des phlébites. Depuis la communication de TERMIER en 1922, se multiplient les observations de phlébites post-opératoires ou puerpérales ayant tiré de cette pratique un heureux bénéfice.

Dans le service de notre maître, le Docteur GONNET, nous avons pu en observer les effets dans quelques cas de phlébites des membres inférieurs d'origine puerpérale.

OBSERVATION II

(D^r GONNET)

Primipare, 25 ans, Accouchement normal. Les jours suivants température subfébrile. Le neuvième jour : douleur au niveau du pli de l'aîne et du mollet droit, la température est à 38°5. Sur la face externe de la cuisse droite, on applique alors cinq sangsues. Dès le lendemain, les douleurs se sont atténuées, mais la température persiste. Le quatorzième jour, on constate un peu d'œdème tibial droit. Nouvelle application de 5 sangsues au niveau du membre inférieur droit. Le seizième jour, l'œdème a disparu, la température est tombée. Lever le vingt-quatrième jour.

OBSERVATION III

(D^r GONNET)

Primipare, 32 ans. Délivrance artificielle. Le huitième jour, douleur des deux mollets, élévation de la température à 38°6, pouls à 120. Pendant trois jours, applications alternées sur chaque cuisse de quatre sangsues. Dès le lendemain de la première application, les douleurs disparaissent, mais la température persiste et tombe brusquement au bout de cinq jours. Lever le vingt-deuxième jour.

OBSERVATION IV

(D^r GONNET)

Accouchement normal le 2 août 1926. Le 5, survient une hémiplegie. On applique trois sangsues aux mastoïdes et on renouvelle encore cette thérapeutique à deux reprises à trois jours d'intervalle. Le 9 août, la température s'élève à 38°5, il existe de la tension du mollet gauche, le trajet de la veine fémorale est douloureux. Ces symptômes persistent une semaine sans qu'apparaisse l'œdème.

Le 17 août, nouvelle ascension thermique, douleurs au niveau de la jambe droite, œdème malléolaire. On procède seulement à l'immobilisation du membre inférieur. L'œdème augmente progressivement et monte jusqu'à la racine de la cuisse. La température s'abaisse au bout d'une semaine, Mais le 15 octobre, l'œdème persistait encore au niveau de la jambe droite.

OBSERVATION V

Primipare, 28 ans. Rupture prématurée de la poche des eaux. Présentation du siège ayant nécessité une grande extraction. Les jours suivants température subfébrile. Le quinzième jour, douleur au niveau de la jambe droite, impotence fonctionnelle du membre inférieur, léger œdème malléolaire. Le lendemain, on applique cinq sangsues et l'on renouvelle cette thérapeutique trois jours de suite. Dès le lendemain de la première application, l'œdème et les douleurs disparaissent; mais la température s'accroît atteignant 39°5. Les temps de coagulation du sang veineux recherchés avant et une heure après les applications de sangsues avaient donné les chiffres suivants par le procédé d'Achard et Binet :

Première application : avant, 10 minutes; après, 20 minutes.

Deuxième application : avant, 28 minutes; après, 33 minutes.

Troisième application : avant, 37 minutes; après, 42 minutes.

Trois jours après, la dernière hirudation, réapparition d'un léger œdème de la jambe droite et sensation douloureuse sur le trajet de la veine fémorale gauche.

Le temps de coagulation est ce jour-là de 11 minutes.

On applique deux jours de suite 4 sangsues. Les douleurs s'atténuent, mais la température reste élevée, oscillante entre

38° et 39°5. La semaine suivante, trois applications de sangsues sont faites sans succès. La température se maintient. Un œdème très léger des deux membres inférieurs est apparu, mais ne progresse pas. Quatre jours après la dernière hiru-dation, l'œdème augmente brusquement d'une façon consi-dérable et la température tombe à 38°. Le sang veineux de la malade se coagulait en 7 minutes. La température s'est maintenue en dessous de 38°, mais un peu au-dessus de la normale pendant vingt jours. Cinquante jours après l'accou-chement existaient d'énormes œdèmes des membres inférieurs sur lesquels deux applications de sangsues sont restées sans effet.

OBSERVATION VI

(D^r GONNET)

Primipare, 38 ans. Accouchement normal le 11 février 1927. Le 15 février, la température monte sans qu'on puisse l'ex-pliquer par quoi que ce soit du côté des seins. L'utérus est légèrement douloureux. Pas d'hémorragie. Les lochies ont un aspect normal.

Le 21 février, la température persiste à 39°5, sans autre signe que la douleur périutérine. On applique quatre sang-sues aux membres inférieurs, pensant qu'il s'agissait de phlé-bite périutérine. Le lendemain, la malade a un abondant épis-taxis.

Le 22 février, dans la nuit, la malade présente une abon-dante métrorragie. On vérifie alors l'utérus et par curage, on retire un débris placentaire. L'hémorragie cesse immédiate-ment et ne se reproduit plus. La température tombe.

Le 1^{er} mars, douleurs dans le mollet droit, induration à ce niveau. La température est à 38°4. On applique le jour même et le lendemain 4 sangsues.

Le 10 mars, léger œdème rétromalléolaire. Pas d'œdème de la jambe. Pas de douleur. Apyrexie.

Le 26 mars, douleur au niveau de la veine fémorale gau-che, surtout à la pression. Léger œdème de tout le membre inférieur. Température : 38°7. On applique deux jours de suite quatre sangsues.

Le 28 mars, disparition de l'œdème. Nouvel épistaxis.

La malade est apyrétique à partir du 2 avril. Lever le 10 avril.

Des recherches faites dans le but de déceler une insuffisance hépatique (coefficient de Maillard, glycosurie alimentaire, recherche de l'urobiline, des sels et pigments biliaires dans l'urine) ont été négatives.

Grâce également à l'obligeance de notre maître le Docteur GONNET nous avons pu observer l'évolution de phlébites périutérines obstétricales ayant été traitées par des applications de sangsues.

OBSERVATION VII

(D^r GONNET)

35 ans. Avortement au troisième mois. Curage. Trois jours après, signes d'infarctus pulmonaire de la base droite (température à 39°5, point de côté, crachats sanglants). La palpation au niveau de l'utérus et de chaque côté de cet organe est douloureuse.

Trois jours de suite, pendant une heure, on applique quatre sangsues aux membres inférieurs.

La température est tombée en cinq jours. Lever le dix-huitième jour.

Des prises de sang pratiquées par ponction veineuse immédiatement avant et immédiatement après les applications de sangsues ont permis de suivre l'influence de cette thérapeutique sur la coagulation du sang.

Première application : avant, 8 minutes; après, 16 minutes.

Deuxième application : avant, 21 minutes; après, 27 minutes.

Troisième application : avant, 30 minutes; après, 39 minutes.

Trois jours après la dernière application le sang se coagulait en 28 minutes, cinq jours après, en 23 minutes, au bout d'une semaine en 17 minutes.

Notons enfin que cinq jours après la première application de sangsues, la malade présenta un urticaire généralisé d'emblée. On apprit alors qu'elle avait auparavant subit en dix ans cinq applications de sangsues, toutes bien supportées.

OBSERVATION VIII

(D^r GONNET)

Malade vue au onzième jour après un troisième accouchement, présentant des signes d'embolie pulmonaire, des lochies fétides et une température à 39°. Immobilisation et application à deux reprises et à trois jours d'intervalle de quatre sangsues. La température tombe progressivement en une semaine. Malgré la phlébite périutérine certaine, aucun symptôme de phlegmatia n'est apparu. Lever le vingt-quatrième jour.

OBSERVATION IX

(D^r GONNET)

Primipare, 32 ans. Accouchement normal le 15 février 1927. Le 20 février, la température monte à 39°8. L'abdomen est douloureux. La pression est pénible à droite de l'utérus. On applique le jour même 4 sangsues. Le 23 février, on note l'état des lochies un peu plus sanglant que de coutume. Dans la soirée, la malade a un épistaxis abondant. Le 24 février, nouvelle application de quatre sangsues. Le 25 et le 26, la malade a des frissons et la température oscille entre 38°5 et 40°5. A partir du 28, elle se maintient autour de 38°. Le 4 mars apparaît une lymphangite mammaire qui disparaît en quelques jours. Lever le vingt-cinquième jour après l'accouchement.

Les sangsues ont été appliquées dans de nombreuses phlébites post-opératoires (TERMIER, TAILLEFER, HAMM et SCHWARTZ, CLEUET). Elles ont donné dans l'ensemble des résultats favorables. Dans une discussion récente à la Société de Chirurgie de Paris PICOT, J.-CH. BLOCH et NICOLAS, J.-L. FAURE, MOCQUOT, SAUVÉ ont témoigné en faveur de cette médication. J.-L. FAURE en particulier citait l'observation d'une malade opérée pour néoplasme du corps utérin qui, vers le dixième

jour après l'intervention, fit tout à coup, du matin au soir, une phlébite à début brusque très douloureuse avec œdème dur. Après une application de sangsue, la jambe était redevenue presque normale.

L'hirudination est également susceptible d'avoir une heureuse influence sur les phlébites variqueuses. MOUZON dans un article récent cite l'observation d'un malade atteint de phlébite variqueuse récidivante très douloureuse, qui résistait au repos complet, aux traitements habituels. Cette thérapeutique apporta un soulagement marqué.

Quelque soit la cause des phlébites, les applications de sangsues modifient leur évolution et leur imprime une marche particulière. C'est surtout à la période préoblitérante, comme l'a bien mis en évidence, notre maître, le Docteur GONNET, que cette médication est particulièrement active. A cette période, si au moment de la première hirudination l'œdème n'est pas encore apparu, il n'apparaît pas. S'il s'est montré depuis peu il rétrocede. Toujours ces applications sont suivies d'une notable atténuation des douleurs. Mais, fait important sur lequel le Docteur GONNET a insisté à plusieurs reprises les symptômes d'inflammation de la paroi veineuse et d'infection persistent : la température reste élevée, on peut provoquer de la douleur au niveau de la veine, et l'impotence fonctionnelle ne disparaît pas. L'évolution de la maladie est le plus souvent notablement abrégée.

L'observation IV est, à ce point de vue, typique :

une malade fit une phlébite coïncidant avec une hémiplégie traitée par des sangsues aux mastoïdes. Cette phlébite avorta. Huit jours plus tard débuta une autre phlébite traitée seulement par l'immobilisation. L'œdème persistait encore deux mois après le début.

Même en cas d'embolies, l'influence heureuse des sangsues est indéniable comme dans nos observations VII et VIII. Par contre les phlegmatias confirmés ne paraissent guère en bénéficier. Les œdèmes n'en sont pas influencés et le lever des malades n'est pas d'une plus grande précocité.

Le mode d'action des sangsues dans les phlébites est facile à concevoir. Nous avons vu dans les expériences rapportées plus haut l'évolution singulière que les anticoagulants donnent à une phlébite expérimentale. La lésion veineuse est manifeste. Mais la précipitation de la fibrine à ce niveau ne se produit plus permettant la cicatrisation en évitant les désastres d'une obstruction vasculaire. Il en est vraisemblablement de même en clinique. L'infection, le plus souvent est la cause de la lésion veineuse qui détermine un dépôt de fibrine. Ce n'est pas sur ce caillot primitif que pourrait agir l'hirudination contrairement à l'hypothèse de TERMIER. Il semble que ce soit plutôt en s'opposant aux coagulations secondaires. Ce sont elles, qui oblitèrent complètement la lumière du vaisseau. Ce sont elles également qui, en progressant du côté du cœur sous forme de caillot de stase, arriveront à supprimer les voies collatérales de retour du sang et pourront être la cause d'embolie, lorsqu'un fragment s'en détachera.

On comprend ainsi facilement l'heureux effet des sangsues sur l'œdème et leur rôle protecteur contre les embolies.

On a proposé de servir de l'hirudination dans un but préventif, pour éviter une phlébite. Quelques succès ont été publiés. HAMM et SWARTZ ont rapporté l'observation d'une malade opérée pour fibrome nécrobiosé du fond utérin accompagné d'une thrombose de la veine ovarique droite constatée à l'intervention. Le troisième et le quatrième jours après celle-ci ils appliquèrent trois sangsues. La phlébite n'apparut plus.

Grâce à l'obligeance de notre maître le Docteur GONNET, nous pouvons publier l'observation suivante :

OBSERVATION X

(D^r GONNET)

42 ans. Multipare. A eu huit accouchements tous accompagnés de phlegmatia alba dolens, qui chaque fois l'immobilisèrent de nombreuses semaines et avaient laissé des séquelles. Le quatrième et le cinquième jour, après ses dernières couches, on appliqua à deux reprises cinq sangsues. Aucune phlébite ne s'est déclarée.

Dans la très grande majorité des cas les applications de sangsues soit à titre curatif soit à titre préventif sont susceptibles de donner de bons résultats dans les phlébites.

Cette médication peut être la cause de quelques accidents. Nous avons noté chez une de nos malades un urticaire anaphylactique sans conséquence. Cette

complication avait déjà été citée par LÉOPOLD, par NETTER. Des hémorragies peuvent être redoutées. Nous avons vu survenir une fois un épistaxis abondant. MM. WEILL et MOURIQUAND ont insisté sur les hémorragies graves qui peuvent survenir chez les hépatiques. Enfin les sangsues peuvent provoquer à la suite de leurs applications une exagération des symptômes infectieux, comme si leur action anticoagulante empêchait dans certains cas l'organisme d'élever une barrière contre l'infection. L'observation IV que nous avons rapporté, celle qu'ont publié HAMM et SWARTZ sont à ce point de vue très typiques.

EMPLOI DES SANGSUES DANS LES THROMBOSES ARTÉRIELLES

Il n'a été publié jusqu'à maintenant aucune observation d'oblitération artérielle par thrombose traitée par des applications de sangsues. Aussi, à cet égard, quoique il soit logique d'utiliser une telle thérapeutique, il paraît prudent de ne pas se hâter d'en prédire les résultats. Tout traitement logique n'est pas forcément efficace. Les processus emboliques de la petite circulation sont heureusement influencés par les applications de sangsues. Il est possible que les mêmes effets se produisent pour ceux de la grande circulation. Dans l'usage traditionnel de la mise en place de sangsues à la nuque en cas d'ictus apoplectique, il faut peut-être voir autre chose que la recherche d'une action dérivatrice problématique. L'empirisme n'aurait-il pas fait constater dans certains cas de thromboses cérébrales une amélioration produite par l'action anti-

coagulante de ces piqûres ? En tout cas il est logique de penser que les agents anticoagulants puissent s'opposer dans une certaine mesure aux thromboses secondaires.

EMPLOI DES SANGSUES DANS LES AFFECTIONS CARDIAQUES

La faveur qu'accordent encore certains praticiens aux applications de sangsues dans le traitement des maladies du cœur, malgré tous leurs inconvénients et la répugnance qu'elles inspirent, est peut-être l'indice que leur action bienfaisante ne saurait être en certains cas remplacée.

GIRARDET dans sa thèse a consigné de nombreuses observations de cardiaques asystoliques notablement améliorées par cette pratique. Dans certain cas il a pu constater que ses malades tiraient un bénéfice plus grand de l'hémorragie provoquée par les sangsues que d'une phlébotomie soustrayant une quantité de sang correspondante. A la suite de cette seule médication il aurait vu survenir des améliorations rapides avec disparition des œdèmes, diminution du volume du foie, suppression de la dyspnée et la régularisation du pouls.

Dans les services de nos maîtres, le Professeur BARD et le Docteur GALLAVARDIN nous avons vu utiliser chez un grand nombre de cardiaques les applications de sangsues. Nous ne produirons cependant dans ce travail aucune observation à ce sujet.

En effet les conditions sont peu favorables pour une démonstration probante. Il s'agit de malades mis au

repos, au régime, soumis à une thérapeutique active. Dans toutes ces observations il serait difficile à propos d'une amélioration de faire le départ des influences bienfaisantes de tel ou tel facteur thérapeutiques.

Il semble toutefois que les aortiques, les hypertendus ne subissent aucune influence favorable des applications de sangsues. Il n'en serait pas de même chez les asystoliques à gros foie douloureux, chez les mitraux et surtout chez ceux dont la lésion cardiaque est emboligène. L'hirudination a paru les améliorer dans des proportions considérables : diminuant la dyspnée, la sensation de barre épigastrique. Les résultats ne cadreraient pas avec la soustraction sanguine produite. Dans ces cas le bénéfice, qu'en tirent les malades, semble être d'un autre ordre, que ceux d'une saignée ou d'une simple révulsion précordiale. Il est vraisemblable de penser que de tels effets ont pour cause des modifications de la coagulabilité sanguine.

En résumé les applications de sangsues paraissent sans aucun doute dans le traitement des phlébites une thérapeutique d'un grand intérêt. Leur action dans les oblitérations thrombosantes des artères, dans certaines affections cardiaques est encore mal connue. Mais les résultats, qui ont été obtenus, ceux qu'il est permis d'espérer, permettent d'en appeler de l'oubli où cette médication est tombée depuis longtemps.

Les Indications thérapeutiques des agents anticoagulants

La Stabilisation du sang dans les transfusions

Les indications de l'emploi des agents anticoagulants comme stabilisateur du sang se confondent avec celles de la transfusion.

Le citrate de soude sera préféré aux arsénobenzènes. Sa toxicité est faible et son effet disparaît dans l'organisme.

A défaut de cette substance les arsénobenzènes peuvent être utilisés. Mais ils sont parfois cause d'accidents et ne permettent pas le renouvellement à court délai de cette intervention. Ils sont nocifs dans certaines affections (anémie pernicieuse, hémogénie) et leur pouvoir anticoagulant persiste après la transfusion.

Toute une série d'affections paraît pouvoir bénéficier de l'usage des agents anticoagulants : les thromboses.

Les Thromboses veineuses

L'usage dans les thromboses veineuses de la thérapeutique anticoagulante a paru donner les résultats les plus nets. Son emploi est cependant à l'heure actuelle encore discuté. Les arguments invoqués par les adversaires sont d'ordre purement théorique.

DE QUERVAIN s'est opposé à l'usage des sangsues dans les phlébites par crainte de voir survenir des embolies. Cette médication serait pour lui une arme à deux tranchants entravant la formation de la thrombose, mais, rendant aussi le caillot moins solide, elle faciliterait le détachement d'une embolie.

RAMOND dans une de ses Cliniques consent à l'emploi des sangsues dans un but prophylactique, mais engage à ne pas utiliser ce traitement « dès que l'on a des raisons sérieuses de considérer la phlébite comme probable ».

Ces opinions sont sans aucun doute exagérées. Il n'est pas prouvé que l'introduction de substances anticoagulantes dans l'organisme rendent les caillots déjà formés moins adhérents aux parois vasculaires. Cette adhérence, on le sait, provient de l'organisation du coagulum. Les embolies prennent leur origine au niveau du caillot de stase. En s'opposant aux coagulations secondaires, il est légitime de penser que l'on s'oppose également à l'apparition des embolies.

Le nombre des observations d'embolies à l'occasion desquels le traitement antithrombosant a été inculpé est pratiquement nul et leur étude est loin d'entraîner la conviction. Dans le cas de JENTZER une embolie

survint plusieurs semaines après une série d'hirudination. Ce fait est loin d'être démonstratif. En étudiant la durée de l'hypocoagulabilité sanguine produite par les applications de sangsues nous avons vu, que celle-ci ne persistait guère plus de dix jours. L'embolie dans cette observation s'est donc produite à une période, où l'influence de cette médication sur la coagulabilité avait disparu. Il paraît donc difficile de l'inculper dans ces conditions.

L'observation publiée par HAMM et SWARTZ n'entraîne pas non plus une très grande conviction. Ces auteurs ont observé la production d'embolies pulmonaires bilatérales chez une malade atteinte de phlébite puerpérale après quatre séries d'applications de sangsues et trois jours après la dernière. Là encore la cause de l'embolie que certains pourraient attribuer au traitement peut être de toute autre nature. Nous avons pu observer à l'occasion d'une phlébite puerpérale particulièrement grave (Obs. V) que l'hypocoagulabilité sanguine n'avait pas persisté au-delà de trois jours. Il est vraisemblable, qu'il en était de même dans ce cas. Un élément d'appréciation important manque : la recherche du temps de coagulation permettant de reconnaître si l'organisme est encore sous l'influence de la thérapeutique anticoagulante.

Ces deux observations, dont les résultats ne peuvent être pris en considération qu'avec de sérieuses réserves, sont insuffisantes pour étayer une opinion.

Le nombre d'observations dans lesquelles la médication antithrombosante s'est précisément révélée efficace pour faire cesser la production d'embolie est

par contre beaucoup plus grand. Nous avons dans ce travail rapporté deux cas d'infarctus pulmonaire (Obs. VII et VIII) survenus au début d'une phlébite et qui ne se sont pas renouvelés à la suite d'applications de sangsues. TERMIER, HAMM et SCHWARTZ en ont publiés d'analogues. On verrait difficilement comment une médication susceptible de provoquer des embolies n'en produirait pas de nouvelles en de telles circonstances.

La crainte d'embolie paraît plutôt devoir indiquer l'usage de la médication anticoagulante que légitimer son rejet.

L'apparition d'une phlébite est donc indubitablement l'indication de l'employer, et même de l'employer précocement. C'est à la période préoblitérante qu'elle pourra agir le plus efficacement. A titre préventif, lorsqu'on redoute la production d'une phlébite, elle peut donner des résultats d'un grand intérêt.

Doit-elle être pratiquée lorsque la phlébite est déclarée ? L'amélioration clinique n'est guère appréciable, mais il est légitime d'en essayer l'usage. Il est possible, en effet, que le processus thrombosant soit encore en évolution et qu'une action anticoagulante puisse encore s'opposer à son extension.

La production d'embolies créerait une indication nette de la thérapeutique anticoagulante. Non seulement par elle on s'efforcera d'éviter leur répétition, mais encore d'agir sur le processus thrombosant secondaire qui s'effectue dans les ramifications de l'artère pulmonaire après l'arrêt du caillot migrateur.

Les applications de sangsues semblent être le meil-

leur agent antithrombosant en cas de phlébite. Elles doivent faire partie du traitement au même titre que l'immobilisation. Fait important, sur lequel ont insisté notre maître le Docteur GONNET et dans la suite HAMM et SCHWARTZ, l'emploi de cette médication à la période préoblitérante d'une phlébite ne peut être remis au lendemain. C'est une véritable indication d'urgence. Plus tard, en effet, le résultat de cette thérapeutique serait très aléatoire.

Les applications de sangsues peuvent-elles être pratiquées dans toutes les phlébites ? Ne pourrait-on pas craindre des hémorragies graves lorsque ce traitement est employé peu après un accouchement ou une opération ? L'hémophilie hirudinique pourrait évidemment faciliter le saignement d'une plaie opératoire ou de l'utérus immédiatement après l'accouchement. Mais à cette époque il n'existe aucune indication d'utiliser la thérapeutique anticoagulantes. C'est trois à quatre jours après une intervention ou après l'accouchement qu'il peut être indiqué de recourir à un tel mode de traitement. Il ne faudrait pas non plus exagérer l'importance de l'hémophilie produite par une application de sangsue en cas d'une nouvelle intervention. L'observation V que nous avons rapporté plus haut en témoigne : Un curage a pu être pratiqué le lendemain d'application de sangsues et n'a pas été accompagné d'une hémorragie particulièrement sérieuse.

Les sangsues sont-elles les seuls agents anticoagulants dont on puisse user dans la phlébite ? Le citrate de soude s'est révélé inactif en ingestion et en injec-

tion. Il est sans aucun doute inutile. Pour certains il serait dangereux.

Indépendamment des indications de l'usage des arsénobenzènes dans les phlébites syphilitiques, il sera parfois utile d'en user dans certain processus thrombosant à évolution rapide. En injection intraveineuse ils provoquent en effet immédiatement une forte hypocoagulabilité que les sangsues ne pourront obtenir qu'au bout de longues heures.

Les Thromboses artérielles

C'est par extension des résultats déjà donnés par la médication anticoagulante dans les phlébites qu'il semble logique de la conseiller dans les affections artérielles thrombosantes.

Elle trouvera son indication dans les oblitérations artérielles dues à une embolie, et tout particulièrement dans les embolies pulmonaires.

Elle la trouvera également dans les artérites, dans la thromboangéite oblitérante. Il sera même légitime de l'utiliser en présence d'un syndrome de RAYNAUD qui peut s'accompagner de thrombose artérielle.

Mais a priori il est permis de penser que les résultats obtenus seront vraisemblablement moins bons que dans les thromboses veineuses. L'oblitération artérielle est déjà très prononcée, les lésions sont déjà assez étendues, lorsque les symptômes apparaissent. Les voies collatérales du retour du sang sont plus développée que celles de l'apport. Les tissus supportent moins bien un défaut d'irrigation artérielle qu'un défaut de

drainage du sang veineux. Enfin des phénomènes spasmodiques peuvent surajouter leur effet à ceux de la thrombose elle-même.

C'est vraisemblablement à la période de claudication intermittente que l'on pourra peut-être escompter quelques résultats heureux. Lorsque l'oblitération est complète, lorsque la gangrène a déjà commencé son œuvre la thérapeutique anticoagulante arrive trop tard pour avoir quelque utilité, quoiqu'elle puisse s'opposer dans une certaine mesure aux thromboses ascendantes.

Ce sera encore aux applications de sangsues qu'il faudra recourir lorsqu'on voudra lutter contre une thrombose artérielle. Les arsénobenzènes, plus encore que dans les phlébites, trouveront là leur indication, qui deviendra absolue en cas d'étiologie syphilitique. Leur action rapide et intense doit être conjuguée à celle des sangsues plus lente à se produire, mais plus durable.

Les Affections cardiaques

Dans les affections cardiaques, surtout dans les asystolies, dans les maladies mitrales emboligènes en particulier, où intervient comme facteur morbide la coagulation sanguine. On peut attendre quelque amélioration d'une thérapeutique anticoagulante. Mais elle ne pourra être qu'une médication adjuvante.

C'est aux applications de sangsues, et à elles seules, que l'on s'adressera. Leur action est durable et ne provoque aucune réaction dangereuse de l'organisme. La

soustraction sanguine qu'elles produisent, la révulsion qu'elles causent sont des appoints thérapeutiques qui ne doivent pas être négligés.

Comment utiliser les agents anticoagulants en thérapeutique ?

Stabilisation du sang dans certaines interventions chirurgicales

Nous ne ferons que citer pour mémoire l'emploi, au cours d'opérations de chirurgie vasculaire, de compresses imbibées de citrate de soude à 2 pour 100 ou les lavages du vaisseau effectués en cas d'embolectomie avec une solution de citrate à 5 pour 100 selon la technique de SENCERT.

Nous n'insisterons guère plus sur les moyens d'obtenir la stabilisation du sang au cours de la transfusion. Le sang du donneur sera reçu dans un récipient contenant 20 cm³ d'une solution de 0 gr. 06 de sulfarsénol dans 3 cm³ d'eau distillée suivant la technique de FLANDIN et TZANK. Cette dose de sulfarsénol peut suffire pour une transfusion de 150 à 200 cm³.

Usage des anticoagulants pour lutter contre les thromboses

Avant d'étudier les moyens de réaliser dans l'organisme une diminution de la coagulabilité sanguine dans un but thérapeutique, il paraît bon d'insister sur un fait important : La médication anticoagulante à elle seule ne peut constituer le traitement d'une affection thrombosante. L'appoint qu'elle pourra fournir sera précieux. Mais elle ne fera qu'apporter sa collaboration au traitement de cette maladie. Au cours d'une phlébite elle sera combinée à l'immobilisation. Dans les artérites elle sera employée de concert avec les autres pratiques d'ordre médical : air chaud, diathérmie... etc. Dans les cardiopathies, elle ne fera qu'ajouter son action propre à la thérapeutique que ces affections commandent.

Ce sont aux *applications de sangsues* que l'on aura recours le plus souvent comme agent anticoagulant dans les thromboses. Cette méthode de traitement provoque en effet d'importants retards de coagulation sans provoquer de trouble organique, ni de réaction dange-reuse. Enfin, fait qui paraît précieux, son action est relativement durable. Elle lui permet ainsi d'être opposée à des processus également durables.

Selon le Docteur GONNET le lieu d'application des sangsues ne semble pas avoir une importance primordiale. Nous avons à ce point de vue rapporté une observation typique légitimant cette opinion (Obs. IV) : une phlébite des membres inférieurs fut très favora-

blement influencée par la mise en place de sangsues à la nuque. Il est légitime toutefois de penser que le sang revenant d'un membre sur lequel ont été appliquées des sangsues doit être plus riche en hirudine et de ce fait, moins coagulable que partout ailleurs et précisément là, où cette action est la plus nécessaire.

L'indication d'agir par révulsion sur l'élément douloureux peut entraîner également l'obligation d'appliquer les sangsues en des points déterminés.

Pour ces deux raisons il sera donc logique de poser en cas de phlébites fémorales des sangsues au niveau des membres inférieurs. Mais contrairement aux prescriptions des anciens auteurs, on devra suivant le Docteur GONNET éviter de placer les sangsues sur le trajet des veines enflammées. Les manœuvres nécessitées par leur pose pourraient faciliter le détachement d'une embolie. Elle devront être appliquées dans ces cas au niveau de la face externe de la cuisse.

Dans les affections cardiaques il sera bon d'effectuer la pose des sangsues soit au niveau de la région précordiale, soit au niveau du foie. La révulsion ainsi produite peut atténuer dans une certaine mesure les douleurs ressenties par le malade.

Il est important de connaître le nombre de sangsues qu'il est nécessaire d'appliquer. Nos pères les employaient largement : BROUSSAIS, GRAVES formulaient fréquemment des applications de quarante sangsues. Des chiffres semblables sont inutiles et dangereux. En usant des sangsues à l'heure actuelle, ce n'est pas la soustraction sanguine qui est recherchée. C'est bien plutôt l'injection dans les tissus de la sécrétion anticoagulante des sangsues.

Des applications de 3, 4, 5 sangsues sont amplement suffisantes et il ne paraît guère désirable de dépasser le chiffre de 7. Ces quelques sangsues suffisent pour diminuer la coagulabilité sanguine assez fortement. La durée d'une telle action est variable. Elle est au moins de trois jours, mais nous l'avons vu persister dix jours. Pour prolonger celle-ci il faudra renouveler les applications.

TERMIER a conseillé de procéder à la mise en place de quatre ou cinq sangsues et de renouveler ce traitement 2 à 3 fois à 48 heures d'intervalle. Cette pratique est judicieuse. C'est celle que nous avons vu employer le plus souvent.

Après une série d'applications de sangsues il peut être parfois utile d'en faire une ou plusieurs nouvelles séries. Cette indication sera fournie par les symptômes observés et l'évolution de la maladie.

La place qu'occupe les *arsénobenzènes* dans la thérapeutique antithrombosante est plus réduite que celle attribuée aux applications de sangsues.

Leur indication est évidemment absolue dans les thrombose liées à une lésion syphilitique, si par ailleurs il n'existe aucune contrindication à leur usage. Les règles à suivre sont alors les mêmes que celles du traitement antisiphilitique.

En l'absence de cette étiologie leur usage pourra parfois être indiqué. En présence d'un processus thrombosant à marche rapide il sera légitime de tenter de s'y opposer par une injection intraveineuse de novarsénobenzol. La dose à employer sera un peu

élevée pour diminuer assez fortement la coagulabilité. D'emblée on injectera 0 gr. 30 de novarsénobenzol. On aura évidemment vérifié auparavant si aucune lésion cardiaque, hépatique ou rénale ne s'oppose à une telle thérapeutique. On pourra ultérieurement renouveler ces injections en suivant la progression et le rythme du traitement habituel de la syphilis.

En tout cas un traitement anticoagulant ne sera jamais effectué avec les arsénobenzènes seuls. Leur action est, en effet, rapide, énergique, mais fugace. Ils devront toujours être employés de concurrence avec les applications de sangsues dont l'influence est plus durable.

Le citrate de soude si chaudement conseillé par TROISIER devrait être injecté dans les veines à la dose de 4 à 6 gr. par jour sous forme de solution à 30 pour 100. En ingestion Ozo le prescrit à la dose de 1 gr. toutes les deux heures. Nous avons vu plus haut les effets aléatoires de ce médicament comme agent antithrombosant, les doutes qui planent sur son efficacité, les dangers qui peuvent accompagner son introduction à dose élevée dans les veines. Tous ces faits ne plaident guère en faveur de son emploi pour lutter contre les thromboses.

Accidents et Contrindications

L'usage thérapeutique des agents anticoagulants peut causer quelques accidents plus ou moins graves. Il est indispensable de les connaître pour les éviter ou les traiter s'ils surviennent.

Le CITRATE DE SOUDE en injection intraveineuse à dose trop élevée peut créer une sorte de choc avec angoisse, sensation de constriction épigastrique, dyspnée, pâleur de la face. Dans quelques cas la mort est survenue rapidement. Ces accidents se sont produits avec des doses variables : 4 gr. 50 (REBATTU et PARTHIOT), 6 gr. (cas mortel de RAMOND). Les transfusions citratées ne les ont jamais provoqués. Les doses employées sont toujours assez faibles. Le mélange préalable du sang du donneur au citrate de soude serait de plus pour NORMET une condition heureuse empêchant la production du choc.

De fait ces accidents ne se sont montrés qu'avec les injections massives de citrate utilisées pour arrêter une hémorragie ou dans l'espoir assez incertain de s'opposer à une thrombose. Dans le but d'éviter le

choc citraté NORMET conseille d'associer au citrate de soude un sel de magnésie. Il traite cet accident par les inhalations de nitrite d'amyle.

Les ARSENOBENZENES peuvent provoquer de nombreux accidents. Nous ne ferons que signaler les crises nitritoïdes immédiates ou retardées, l'insuffisance hépatique, qui peut survenir chez un sujet à foie déjà lésé, les arséno-benzolides.

Deux séries de faits pathologiques, lorsqu'ils existent, doivent faire rejeter l'emploi de ces médicaments dans le but de diminuer la coagulabilité sanguine : l'insuffisance cardiaque et l'hémogénie.

Dans les insuffisances cardiaques tout traitement anticoagulants arsénobenzénique est contrindiqué. Son emploi peut aggraver la situation. A propos du traitement de l'aortite syphilitique VAQUEZ, LAUBRY et DONZELOT au Congrès de Médecine de 1920 ont bien insisté sur ce point.

Chez les hémogéniques des thromboses vasculaires peuvent apparaître, la médication arsénobenzolique sera formellement contrindiquée cependant.

FLORAND, NICAU et P. FROMENT, P.-E. WEILL ont signalé chez de tels malades à la suite d'injections de novarsénobenzol des accidents hémorragiques graves : éruption purpurique intense et généralisée, épistaxis, hémorragie buccale, hématurie. Pour FEROND et WJDOOGHE le noyau soufré de ces médicaments serait responsable de tels accidents. Pour P.-E. WEILL, ces manifestations ont quelque analogie avec l'intoxication par le benzol, et le noyau benzénique de ces pro-

duits arsénicaux interviendrait seul pour les faire apparaître. Quoiqu'il en soit, l'emploi des arsénobenzols sera rejeté dans les états hémogéniques.

Les indications déjà peu fréquentes de l'emploi des arsénobenzènes comme antithrombosant sont donc encore réduites par ces quelques contrindications.

Les APPLICATIONS DE SANGSUES ne doivent pas être utilisées aveuglément. Leur emploi parfois peut s'accompagner d'accidents. Il importe donc d'en surveiller les effets.

Les infections locales se produisant au niveau des piqûres ne sont guère à redouter, si les plaies sont pansées proprement. Les sangsues se prêtent mal en effet au transport et au développement des germes pathogènes. Suivant MARINO les microbes ingérés par ces animaux voient de jour en jour leur virulence et leur vitalité s'atténuer. Ils finissent même par disparaître du tube digestif au bout de quelque temps.

La pénétration dans l'organisme de la sécrétion des sangsues peut provoquer de véritables accidents anaphylactiques. On peut voir survenir un urticaire généralisé. Les observations sont cependant assez rares. Nous en avons rapporté une plus haut (Obs. VII) qui vient se joindre à celle de NETTER et KÖEHLIN et aux faits beaucoup plus anciens réunis par SCANZONI et par LÉOPOLD. Cet incident très bénin ne réclame aucun traitement spécial.

Les accidents hémorragiques sont les plus fréquents et les plus importants à connaître. Ils peuvent se produire au niveau même ou à distance de l'application. Normalement l'hémorragie ne dépasse guère 100 à

200 gr. Dans certains cas elle peut être considérable : GIRARDET l'a vu atteindre 1.135 gr. Ces hémorragies abondantes proviennent parfois d'une faute de technique telle que la mise en place d'une sangsue au niveau d'une veinule cutanée. Ces hémorragies sont d'autant plus à craindre que le sujet est plus jeune. Les anciens auteurs n'employaient qu'avec circonspection et en petit nombre les sangsues chez les enfants. De graves accidents peuvent en effet survenir. LÆVENHARD a vu une hémorragie mortelle survenir chez un enfant à la suite d'une application de sangsues. L. MORAND (de Tours) a vu cette thérapeutique provoquer chez un enfant de quatre ans une hémorragie si grave qu'elle mit rapidement la vie en danger. L'hémophilie hirudinique semble être plus intense chez l'enfant que chez l'adulte. Il est vraisemblable que ce fait tient à la concentration du sang en hirudine, qui, chez l'enfant doit être plus considérable, parce que le sang est en moindre quantité.

Des hémorragies locales abondantes et dangereuses peuvent apparaître également chez des sujets porteurs de lésions hépatiques ou d'une tare sanguine. Elles peuvent même se montrer assez tardivement. WEILL et MOURIQUAND en ont rapporté plusieurs cas apparaissant 3 heures, 12 heures, 15 heures même après des applications de sangsues, dont le saignement s'était déjà arrêté. Tous ces malades étaient porteurs de lésions hépatiques.

Pour traiter ces hémorragies locales abondantes on pourra s'adresser à des applications d'antipyrine à 10 pour 100, ou de sérum de cheval. L'hirudine entra-

vant la vasoconstriction adrénalinique, l'adrénaline reste sans effet. On pourra user de moyens mécaniques, tamponnement, pose d'une serre fine ou d'une agrafe de Michel.

Les hémorragies peuvent se produire à distance de l'application. On a signalé des épistaxis, des hémorragies gingivales. Peu après un accouchement les lochies deviennent plus sanglantes, si l'on emploie les sangsues. Ces accidents traduisent l'hémophilie hirudinique. Cette hémophilie contrindique l'usage de l'hirudination immédiatement après une intervention chirurgicale ou un accouchement dans la crainte de produire des hémorragies. Cette pratique sera également contrindiquée en cas de rupture vasculaire, comme dans l'hémorragie cérébrale, où elle ne ferait qu'augmenter l'étendue des désastres.

Notons également que des applications de sangsues répétées peuvent être la cause d'un certain degré d'anémie qui disparaît vite après leur cessation.

On usera avec une grande prudence de l'hirudination au cours des infections générales sévères. Dans une de nos observations (Obs. V) une infection puerpérale s'accompagna de phlébite. Des applications répétées de sangsues empêchèrent celle-ci de progresser en même temps que la température s'éleva. Celle-ci ne tomba qu'au moment de leur cessation avec l'apparition de l'œdème. Dans un cas assez analogue de HAMM et SCHWARTZ les applications de sangsues s'accompagnèrent d'accès fébriles inquiétants. Ils furent obligés de cesser cette thérapeutique.

La diminution de la coagulabilité sanguine en s'op-

posant dans certains cas aux coagulations intravasculaires semble empêcher l'organisme d'élever une barrière contre l'infection de transformer une maladie générale grave en une affection locale, malgré tout plus bénigne.

On devra donc se garder de procéder à des applications de sangsues, lorsqu'au cours d'une infection septicémique grave on verra apparaître des symptômes phlébitiques. Cette localisation de l'infection attendue comme un événement heureux sera respectée.

De même, si la température s'élève, après une ou deux applications de sangsues, si des frissons surviennent, il sera prudent de cesser un tel traitement. L'amélioration dans ces cas ne survient qu'avec l'apparition des œdèmes.

En résumé, les applications de sangsues peuvent provoquer deux sortes d'accidents sérieux : des hémorragies et l'aggravation d'une septicémie préexistante. Pour les éviter, il suffira de proscrire cette médication chez les malades porteurs d'une tare hématique : hémophilie ou hémogénie, ou atteints de lésions hépatiques. Les gros foies douloureux cardiaques, ne sont cependant pas une contrindication. On devra également éviter l'usage des sangsues dans une septicémie, lorsque se produit une localisation phlébitique. Là l'élément infectieux l'emporte sur l'élément thrombosant, et il semble que cette « fixation » de l'infection soit une condition de succès dans la lutte de l'organisme contre la septicémie.

Comme on le voit, la médication anticoagulante est

encore bien imparfaite. L'emploi de ses agents thérapeutiques n'est pas toujours sans inconvénient. Leur usage parfois peut être difficile. Les succès qu'elle a déjà néanmoins donnés, sont une garantie de ceux qu'il est légitime d'attendre d'elle dans l'avenir.

CONCLUSIONS

I. — La fluidité du sang dans l'organisme est maintenue par l'intégralité des endothélium du système circulatoire et par une sécrétion interne anticoagulante.

II. — Les anticoagulants peuvent agir directement sur les facteurs de la coagulation ou indirectement en suscitant dans l'organisme des réactions anticoagulantes.

III. — Expérimentalement les thromboses semblent pouvoir être entravées dans leur formation pour l'usage des anticoagulants.

IV. — Le choix des agents anticogulants utilisables en clinique est à l'heure actuelle assez limité et se borne au citrate de soude, aux arsénobenzènes et aux applications de sangsues.

V. — Le citrate de soude anticoagulant in vitro est coagulant et vasoconstricteur, lorsqu'il est introduit à dose thérapeutique dans l'organisme.

C'est un excellent stabilisateur du sang pour la transfusion. Sa propriété anticoagulante pourra faciliter certaines interventions chirurgicales portant sur les vaisseaux.

Par contre, employé en injection ou en ingestion, pour lutter contre des thromboses le citrate de soude paraît peu efficace.

VI. — Les arsénobenzènes sont doués *in vitro* et *in vivo* de fortes propriétés anticoagulantes. Par contre ils sont doués d'une certaine toxicité et peuvent provoquer des accidents.

Ils peuvent être employés pour stabiliser le sang dans de petites transfusions. En injections intraveineuses ils peuvent servir à provoquer immédiatement une notable, mais transitoire diminution de la coagulabilité sanguine.

VII. — Les applications de sangsues provoquent une diminution de la coagulabilité pouvant durer dans certains cas plus de dix jours. Cette durée d'action est comparable aux phénomènes que nous avons observés chez les animaux à la suite d'injections sous-cutanées de produits hirudiniques.

Les applications de sangsues se sont montrées dans les phlébites, surtout à leur début, un excellent agent antithrombosant. Le bénéfice qu'en retirent les malades atteints d'affections cardiaques (maladies mitrales emboligènes surtout et certaines asystolies) paraît lié à la propriété anticoagulante de cette médication.

VIII. — Indépendamment de la stabilisation du sang dans les transfusions il y aura intérêt à user des produits anticoagulants dans les phlébites surtout à la phase préoblitérante et dans certaines affections cardiaques. Par assimilation aux résultats déjà obtenus il sera légitime de les employer dans les artérites.

Les embolies, les infarctus, loin d'être une contrin-

dication, paraissent être une indication de la thérapeutique anticoagulante.

Dans tous les cas on s'adressera aux applications de sangsues qui sont préférables par leur innocuité et la durée de leur action. En cas d'urgence on pourra procéder à l'injection intraveineuse d'un arsénobenzène.

IX. — La technique de la thérapeutique anticoagulante varie avec le but cherché et l'agent employé.

La stabilisation du sang pour les transfusions et les interventions chirurgicales sera assurée par des solutions citratées.

L'emploi des arsénobenzènes comme anticoagulant sera réglé par la même technique que dans le traitement antisypilitique.

Les applications de cinq à six sangsues renouvelées deux ou trois fois à quarante-huit heures d'intervalle suffiront pour provoquer une action anticoagulante énergique. Une nouvelle série d'applications pourra être effectuée si les nécessités cliniques l'imposent.

X. — Les accidents de la médication anticoagulante sont parfois dûs à la toxicité du médicament employé: tel est le cas du citrate de soude ou des arsénobenzènes employés à dose trop élevée.

Ces accidents peuvent consister dans l'apparition d'un état hémorragique que l'on n'aura pas à redouter, si on évite d'utiliser les agents anticoagulants chez les insuffisants hépatiques et chez les sujets porteur d'une tare sanguine.

Il sera prudent également de cesser la médication anticoagulante lorsque dans une affection l'élément septicémique l'emporte sur l'élément thrombosant.

Vu :	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	COLLET.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 27 Mai 1927.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

Bibliographie

- ACHARD et AYNAUD. — Action des anticoagulants sur les globulins. *Compte rendu Soc. Biol.* 23 mai 1908, p. 898.
— *Semaine médicale*, 1908, p. 261.
- O. ADLER et WIECHOWSKI. — Über Melaninsäuren und deren Wirkung im Tierkörpern. — *Arch. für exp. Path. und Pharm.* 1922, XCII, p. 22.
- T. ANWYL-DAVIES et J. MELLANBY. — The anticoagulating action of the arsenobenzol on blood. *The Lancet*, 1923, II, 555.
- BARRET. — Accidents causés par les sangsues. *Gaz. Méd. de Paris*, 1843, XI, 33.
- A. S. BARSKY. — Hémorragies multiples après injection de citrate de soude au cours du typhus exanthématique. *Ekaterinoslavsky meditz. Journ*, II, N° 5-6, 1923.
- BANCROFT et MINES. — Effet de l'hirudine sur les gaz du sang. *Journ. of. Physiol.* 1908, p. 275-282.
- BENOIT-BAZILLE. — Un mot sur l'anatomie des sangsues. *Presse Médicale*, 1911, XX, p. 597.
- BERNHEIM. — Whole blood transfusion and citrated blood transfusion. *Journ. of the Amer. Med. Ass.* 23 jul. 1921,
- BERTIN, — *Etude critique de l'embolie*, Paris, 1869.
- L. BINET et VERNE. — Evolution histophysiologique de la veine à la suite de son oblitération expérimentale. *Presse méd.* 10 juin 1925, p. 761.
- BLONDEL. — Action physiologique du citrate de soude et son emploi thérapeutique. *Bull. Ac. de Médecine*, 27 oct. 1925.

- J. BORDET. — Considérations sur les théories de la coagulation du sang. *Ann. Institut Pasteur*, 1920, XXXIV, 561-568.
- BORDET et DELANGE. — La coagulation du sang et la formation de la thrombine. *Ann. Inst. Past.* 1912, XXIV, p. 657 et 737.
- BOSC et DELEZENNE. — Imputrescibilité du sang rendu incoagulable par l'extrait de sangsue. *C. R. Ac. des Sciences*, 1896, CXXIII, p. 465.
- BOSC et DELEZENNE. — Recherches sur les actions anticoagulantes. *Montpellier médical*, 1897, V, p. 291.
- BOYÉ. — Contribution à l'étude de la pathogénie de l'hémophilie et de quelques états hémorragiques (hémophilies expérimentale et comparée). *Th. Médecine*, Paris, 1909.
- CHANTÈMESSE. — Prophylaxie de la thrombose. *Bull. Ac. Méd.* 1909.
- CHAUVIN. — Thrombose et embolie post-opératoire. *Th. Méd. Montpellier*, 1912-1913, N° 6.
- CHAUVIN, ESMENARD et JAUR. — Recherche sur le rôle de la coagulabilité sanguine dans la production des phlébites post-opératoires. *Gynéco. et Obstét.* Fév. 1926.
- CHAUVIN et JAUR. — Recherches sur la coagulabilité dans les phlébites. *Soc. Chir. Marseille*, 10 mars 1924.
- CHEINISSE. — Les indications respectives de la transfusion au citrate et au sang normal. *Presse Médicale*, 25 Février 1922, p. 171.
- CHEINISSE. — Citrate de soude dans le traitement des affections vasculaires. *Pr. Méd.* 25 mars 1922, p. 258.
- CHEINISSE. — Citrate de soude comme moyen hémostatique. *Presse Méd.* 14 oct. 1922, p. 887.
- CLEUET. — Phlébite post-opératoire rapidement améliorée par une application de sangsue. *Soc. de Méd. du Nord.* Nov. 1926. *Le Nord Médical*, 15 janvier 1927.
- CORNIL. — Sur l'organisation des caillots intravasculaires et cardiaques dans l'inflammation des vaisseaux et de l'endocarde. *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, mai-juin 1897, p. 201.
- CORNIL et MARIE. — Art. Vaisseaux dans *Traité d'Histol. Pathol. de Cornil et Ranvier*, t. III.

- COWIE. — On hirudin and hirudin immunity. *Journ. Med. Research.* Boston, 1911, XXIV, 497-512.
- DELITALA. — Pouvoir hémostatique du citrate de soude. *Minnerva Medica*, 1925.
- M. DOYON. — Très nombreuses communications à la *Soc. de Biol.* de 1904 à 1926, soit seul, soit avec la collaboration de MOREL, POLICARD, SARVONAT, PETITJEAN, GAUTIER, KAREFF, DUBRULLE, VIAL.
- M. DOYON. — Isolement d'une substance anticoagulante non phosphorée extrêmement active par l'antolyse prolongée des organes et l'alcool acide. *C. R. Ac. des Sciences*, 8 fév. 1926.
- M. DOYON. — La substance anticoagulante des tissus. *Communication au Congrès de Physiologie de Stockolm*, 1926.
- M. DOYON. — Rapports du foie avec la coagulation. *Journ. de Phys. et de Pathol. gén.*, mars 1912, p. 229.
- M. DOYON. — Substances coagulantes et anticoagulantes des tissus. *Le Sang*, 1927, I, N° 1, 13-34.
- DOYON. — Art. *Coagulation du sang* dans *Traité de Pysiologie Roger et Binet*.
- DOYON, MOREL et POLICARD. — Comparaison entre l'antithrombine hépatique et la substance anticoagulante de l'extrait de sangsues. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 2 mai 1911. *Lyon Méd.* 1911, II, 410,
- DRINKER et BRITTINGHAM. — The cause of reaction following the transfusion of citrated blood. *Arch. of int. Med.* 1919, XXIII, 2.
- DUBRULLE. — Substances coagulantes et anticoagulantes des tissus. *Th. Méd. Lyon*, 1912.
- VAN DYKE. — Contribution à l'étude de l'action du novarsénobenzol. *Arch. int. de Physiol.* 1925, XXV, 197.
- EINAR KEY (de Stockolm). — Sur l'embolectomie comme méthode de traitement des troubles de la circulation par embolie des extrémités. *Lyon Chirur. Janv. Fév.* 1923, 1.
- ENGELMANN. — *Zeitschrift f. Geb. und Gyn.* 1911, LXVIII, 640,

- FIESSINGER. — Les abus des injections intraveineuses. *Journ. Praticiens*, 27 sept. 1924.
- FLANDIN et TZANK. — Action anticoagulante des injections intraveineuses d'arsénobenzènes. *C. R. Soc. Biol.*, 22 janv. 1921, p. 117.
- FLANDIN et TZANK. — Mécanisme de l'incoagulabilité du sang par les arsénobenzènes. Action sur les globulins. *C. R. Soc. Biol.* 12 nov. 1921, p. 852.
- FLANDIN et TZANK. — Transfusion du sang arsénobenzolé dans les grandes hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde. Injection anticoagulante pour faciliter la saignée. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 17 oct. 1924.
- FLANDIN et TZANK. — Avantages des arsénobenzènes comme anticoagulants dans la transfusion. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 7 nov. 1924.
- FLANDIN, TZANK et ROBERTI. — Nouveau procédé de transfusion sanguine par utilisation des propriétés anticoagulantes des arsénobenzènes. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 21 oct. 1921.
- FLORAND, NICAUD et P. FROMENT. — Syndrome hémorragipare et purpurique au cours d'un traitement par l'arsénobenzol chez un sujet hémogénique. *Soc. Méd. des Hôp.* 28 juillet 1922.
- GALLAVARDIN et PAUPERT-RAVAUT. — Un cas de thrombo-angéite oblitérante. *Lyon Médical*, 28 juin 1926, p. 775.
- GALLAVARDIN et PAUPERT-RAVAUT. — Tunellisation et renaissance des artères thrombosées. *Lyon Méd.* 7 nov. 1926.
- GARIN. — Pouvoir hétérolytique des sujets piqués par les sangsues. *Progrès Méd.* 1911.
- VAN GERTRUYDEN. — Action de l'hirudine sur le choc anaphylactique. *Th. Méd. Paris*, 1921.
- GIRARDET. — Contribution à l'étude des émissions sanguines par les sangsues. *Th. Méd. Lausanne*, 1908.
- R. GIROUX. — Emploi du citrate de soude dans les oblitérations artérielles. *Evol. Méd. thérap.* Mai 1926.
- GOBINOT. — Propriétés anticoagulantes de l'extrait aqueux de sangsues. *Th. Méd. Lyon*, 1902.
- J. GOURAUD. — Contribution à l'étude du citrate de soude en thérapeutique. *Th. Méd. Toulouse*, 1923.

- GONNET. — Les sangsues dans le traitement des phlébites puerpérales. *Clinique et Laboratoire*, 20 mars 1927, 51-53.
- GONNET, JEANNIN et JOSSERAND. — De l'usage des sangsues dans le traitement des phlébites puerpérales. *Soc. nat. méd. de Lyon*, 3 nov. 1926, et *Lyon Méd.* 1926, p. 657-660.
- GRATIA. — Mécanisme des actions anticoagulantes. *Ann. Inst. Past.* 1921, p. 512,
- HAMM et SCHWARTZ. — Du traitement abortif des phlébites par les applications de sangsues. *Soc. de Méd. du Bas-Rhin*, 29 janv. 1927.
- HERVIEUX. — Les applications de sangsues chez les enfants. *Bull. gén. de Thérap.* 1853, XLIV, 102, 345, 487.
- HÉDON. — Le sang citraté. — *Journ. Méd. Français*, mai 1919, p. 183.
- HOWELL. — Communication sur l'héparine. *Congrès de Physiol. Stockolm*, 1926.
- A. JOSSERAND et J. JEANNIN. — Note sur l'action prolongée de l'hirudine et des extraits de sangsues en injections sous-cutanées. *C. R. Soc. Biol. Réunion de Lyon* du 20 juin 1927.
- JULLIARD. — Traitement de la phlébite post-opératoire. Discussion : MARTIN DU PAN, JENTZER, Schweizerische Gesellschaft für Chirurgie, 21 juin 1924, in *Basel*, paru dans *Schweiz. medizinische Wochens.* 28 mai 1925.
- I. NEWTON KUGELMASS. — La coagulation du sang. *Arch. int. de Phys.* 1923, XXI, 139, 190.
- LAUNOY. — Disc. à propos comm. Flandin et Tzank. *C. R. Soc. Biol.* 1921, LXXXIV, 118.
- LEOPOLD. — Urticaria febrilis in Folge von application von Blutegeln. *Arch. f. Gyn.* Berlin, 1874-1875, 560.
- LERICHE. — Une artère complètement oblitérée peut-elle redevenir perméable. *Lyon Chir.* 1926, p. 453.
- LUMIÈRE. — Action des sels de zinc sur la coagulation. *Prog. Méd.* 16 avr. 1927, p. 586,
- LUMIÈRE et COUTURIER. — Action anticoagulante des sels de zinc. *C. R. Ac. des Sciences*, 1925, CLXXX. 1364.
- LUMIÈRE et COUTURIER. — Action anticoagulante des sels de zinc. *C. R. Soc. Biol.* 1926, p. 1166,

- MARINO. — Atténuation de la virulence des microbes dans le tube digestif des Hirudinés, *Soc. Biol.* 17 juin 1911, et *Soc. Biol.* 29 juillet 1911.
- MARSHALL. — The toxicity of certain hirudins preparation. *Journ. of Pharmac. and experim. Therap.*, Baltimore, 1915, II, p. 157.
- MASON. — The production and prévention of experimental thrombosis and pulmonary embolis. *Surg., Gyn. and Obst.* XXXIV, N° 4, oct. 1924, 421-428.
- MELNOTTE. — Thrombose intracardiaque chez l'adulte. *Th. Méd. Lyon*, 1913, 1914, N° 48.
- MELON. — Etude de l'action anticoagulante du sulfate de zinc. *Arch. int. Physiol.* 1926, XXVII, 113.
- W. MEYER. — The conservative treatment of gangrène. *Ann. of Surg.* Mars 1916.
- MILIAN. — Les sangsues. *Paris Médical*, 1912, 171.
- MILLS et MATHEWS. — Les deux mécanismes de la coagulation. *Arch. int. de Physiol.* 1924.
- MORICE (de Caen). — Du traitement des phlébites après hystérectomie. — Discussion SCHWARTZ, PICOT, MARTEL, J. L. FAURE, MOCQUOT.
- MOUZON. — Traitement des phlébites thrombosantes par les sangsues. *Pr. Méd.* 28 mai 1927.
- MORICHAU-BEAUHANT. — Traitement des artérites oblitérantes et des spasmes vasculaires. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1922, p. 404.
- NETTER et KœCHLIN. — Urticaire après application de sangsues. *C. R. Soc. Biol.* 4 juill, 1914, 245,
- NICOLAS. — Syphilis, dans *Nouveau traité de Médecine de Roger, Vidal et Teissier*.
- NORMET. — Le citrate de soude. *Bull. Ac. de Méd.* Déc. 1924, p. 1306, *Presse Méd.* 10 janv. 1925, 37.
- NOLF. — Art. Coagulation dans le *Traité des malades du Sang*, de Gilbert et Weinberg.
- OZO. — Un cas de gangrène sénile. *Gaz. Hôp.* 21 sept. 1920.
- PANISSET et VERGE. — Action anticoagulante du novarsénobenzol. *C. R. Soc. Biol.* 1922, LXXXVI, 487.
- PANISSET et VERGE. — Toxicité du citrate de soude. *Soc. Biol.* 24 juin 1922, 224.

- PAUPERT-RAVAUT. — Traitement des artérites oblitérantes.
Journ. Méd. de Lyon, 20 avr. 1927.
- DE QUERVAIN. — Rapport à la *Schweizerische Gesellschaft für Chirurgie in Basel*, 21 juin 1924. *Schw. Méd. Woch.*, 1925.
- RAMOND. — *Cliniques médicales*, quatrième série, Paris, 1926.
- RENAUD. — Les indications du citrate de soude en chirurgie.
Prog. Méd. 30 nov. 1925, 1847.
- RENAUD. — Action hypertensive du citrate de soude. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 22 janv. 1926,
- RENAUD et JUGE. — Action hémostatique du citrate de soude.
Soc. Biol. 16 fév. 1924.
- ROSENTHAL et BAEHR. — Raccourcissement paradoxal du temps de coagulation après injection intraveineuse de citrate de soude. *Arch. of int. Méd.* Mai 1924.
- L. SENCERT et BLUM, — Traitement chirurgical de l'obstruction des grosses artères. *Journ. of the Amer. Méd. Associat.* 12 fév. 1921.
- TERMIER. — Traitement abortif des phlébites. *Communications aux Congrès français de Chirurgie* de 1922 et de 1925.
- TOUBERT. — Eruption consécutive à des morsures de sangsues. *Ann. méd. et pharm. coloniale*, 1925.
- TROISIER. — Thérapeutique moderne pour le citrate de soude.
Journ. des Praticiens, 14 juin 1924, 385.
- TROISIER et RAVINA. — Le citrate de soude en injection intraveineuse dans la thromboangéite oblitérante avec gangrène. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 9 mai 1924, 670.
- TZANK. — Incoagulabilité sanguine produite in vitro par les arsénobenzènes. *C. R. Soc. Biol.* 22 janv, 1922, 117.
- VAQUEZ, LAUBRY et DONZELOT. — *Congrès français de médecine*, 1920.
- VAQUEZ. — La Thrombose cachectique.
- VIGNES. — Les sangsues en gynécologie. *Bullet. de Thérap.* 1926.
- VIAL (Joannès). — Contribution à l'étude de la paradiméthylaminobenzaldéhyde en particulier avec les principaux antisyphilitiques arsenicaux. *Th. de Pharmacie*, Lyon, 1921, N° 85.

- VITET. — *Traité de la sangsue*, Lyon, 1809.
- P. E. WEIL. — L'hémogénie. *Journal des Praticiens*, 1924.
- P. E. WEIL. — L'hémophilie. *Traité de médecine de Roger, Vidal, Teissier*.
- P. E. WEIL. — La transfusion du sang dans *Traité de Physiologie de Roger et Binet*.
- P. E. WEIL et BOYÉ. — Recherches physiologiques sur les applications de sangsues en clinique humaine. *Semaine Méd.* 8 sept. 1909, 421. — Hémophilie expérim. et comparée. *Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 3 déc. 1909, 727. — Sur les extraits de sangsues, *Soc. Biol.*, 27 fév. 1909. — Action physiologique des extraits de sangsues. *Soc. Biol.* 27 mars 1909, — Essai de prévention de l'incoagulabilité sanguine. *Soc. Biol.* 17 juin 1909.
- P. E. WEIL et M. BLOCH. — Thromboses veineuses au cours d'états hémorragiques chroniques. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 5 nov. 1920.
- P. E. WEIL et ISCH-WALL. — Les états hémorragiques post-arsénobenzoliques. *Presse méd.* 28 juillet 1923.
- WEILL et MOURIQUAND. — Hémorragie secondaire tardive et grave consécutive à l'application des sangsues. *Lyon Méd.* 1911, 923-934, et *Presse Méd.* 1911, p. 881.
- WEILL et MOURIQUAND. — Note sur le pouvoir anticoagulant du plasma sanguin humain hirudiné. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 25 avr. 1911.
- WEILL, MOURIQUAND et CHALIER. — Pouvoir hémolytique de l'hirudine. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 16 janv. 1912.
- WEILL, MOURIQUAND et CHALIER. — Les Hémolysines de la sangsue. *Progrès médical*, 16 décembre 1911, 605.

TABLE des MATIÈRES

Introduction.....	11
Première partie : Les données biologiques.....	17
La Coagulation du sang	19
Les Agents Anticoagulants et l'Hémophilie expérimentale	37
Influence des Agents Anticoagulants sur la genèse des Thromboses.....	43
Deuxième Partie : Les Agents Anticoagulants en thérapeutique.....	55
Le choix d'un Anticoagulant.....	57
Le Citrate de Soude.....	58
Les Arsénobenzènes.....	73
Les Applications de sangsues	79
Les Indications thérapeutiques des Agents anticoagulants	97
Comment utiliser les Agents anticoagulants en thérapeutique.....	105
Accidents et Contrindications	111
Conclusions.....	119
Bibliographie.....	123

